

Aus der Medizinischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf
Abteilung für Kardiologie
Elektrophysiologie, Angiologie, Intensivmedizin
Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. E. G. Vester

**Die Neuronenspezifische Enolase – ein praktikabler und zuverlässiger Marker
im Vergleich zu klinischer Untersuchung und Bildgebung bei der
Abschätzung der Prognose des hypoxischen Hirnschadens nach
kardiopulmonaler Reanimation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Jan-Ulrich Sonne

2007

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. E.-G. Vester

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Siebler

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Kardiopulmonale Reanimation - postanoxisches Koma - Epidemiologie	1
1.2	Hypothese	3
1.3	Die Neuronenspezifische Enolase	4
1.3.1	Die Neuronenspezifische Enolase - Referenzbereich	6
1.4	S-100 B	6
1.5	Hypoxischer Hirnschaden - Definition und Übersicht	7
1.5.1	Hirndrucksyndrome	7
1.5.2	Hirndruckzeichen	7
1.5.3	Hirnödem	8
1.5.4	Einklemmungssyndrome - Definition	9
1.5.5	Zwischenhirnsyndrom (diencephales Syndrom)	9
1.5.6	Mittelhirnsyndrom (mesencephales Syndrom)	9
1.5.7	Pontines Syndrom	10
1.5.8	Bulbärhirnsyndrom	10
1.5.9	Apallisches Syndrom („persistent vegetative State“)	10
1.6	Koma	11
1.7	Hirntod	11
1.8	Myoklonien	12
1.9	Die Diagnose hypoxischer Hirnschäden	12
1.9.1	Klinische Untersuchungsmethoden	12
1.9.2	Neurophysiologische Untersuchungsmethoden	16
1.9.2.1	Bildgebende Verfahren	16
1.9.2.2	Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)	17
1.9.2.3	Elektroenzephalographie (EEG)	17
1.10	Biochemische Parameter	18
1.11	Ziel der Untersuchung	18
2.	Material und Methoden	20
2.1	Durchführung	20
2.2	Patientenkollektiv	21
2.3	Das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf	21
2.4	Einschlusskriterien - Ausschlusskriterien	22
2.5	Klinisch-neurologische Untersuchung	22
2.6	Neuroradiologische Diagnostik	22
2.7	Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase	23
2.7.1	Name und Verwendung	23
2.7.2	Prinzip	23
2.7.3	Reagenzien	24
2.7.4	Probenentnahme und Vorbereitung	24
2.7.5	Testverfahren	25
2.7.5.1	Testdurchführung	25
2.7.5.2	Testcharakteristika	25
2.7.5.3	Testbeeinflussung	25
2.7.5.4	Referenzbereiche	25
2.7.5.5	Präzision	26

2.7.5.6	Verdünnungstest	26
2.7.5.7	Spezifität	26
2.7.5.8	Nachweisgrenze	26
2.8	Statistische Messverfahren und Abbildungen	26
3.	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Reanimationsursachen	27
3.3	Datenübersicht	30
3.4	Datenverfügbarkeit	31
3.5	Die Neuronenspezifische Enolase	31
3.5.1	Die Neuronenspezifische Enolase in Abhängigkeit von klinischen Syndromen	32
3.5.2	Die Neuronenspezifische Enolase in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome	33
3.6	Sensitivität und Spezifität der Neuronenspezifische Enolase	35
3.7	Klinisch-neurologische Untersuchung	36
3.8	Computertomographie	36
3.9	Myoklonien	37
3.10	Übersicht Prognoseparameter	39
4.	Diskussion	40
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis	
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 /2 native Computertomographie des Schädels:
Normalbefund – Hirnödem
- Abb. 3 Untersuchungsbogen zur klinischen Dokumentation der Stadien des
Mittelhirn (MHS)- und Bulbärhirnsyndroms (BHS) vereinfacht nach
Lücking 1976 [26]
- Abb. 4 Untersuchungsablauf
- Abb. 5 Datenverfügbarkeit
- Abb. 6 NSE in Abhängigkeit von klinischen Syndromen
- Abb. 7 Klinische Syndrome absolut
- Abb. 8 mittlere NSE-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von den
definierten Gruppen
- Abb. 9 mittlere NSE-Konzentration im Serum der definierten Gruppe B im
Vergleich zur mittleren NSE-Konzentration im Serum bei Patienten mit
Myoklonien

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Glasgow-Coma-Scale
Tab. 2	Glasgow-Outcome-Score
Tab. 3	Reanimationsursachen
Tab. 4	Übersicht Reanimationsursachen
Tab. 5	definierte Gruppen
Tab. 6	Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der NSE
Tab. 7	Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der klinisch-neurologischen Untersuchung
Tab. 8	Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der Computertomographie
Tab. 9	Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der Myoklonien
Tab. 10	Vergleich der Serum-NSE der definierten Gruppen mittels Mann- Whitney-U-Test
Tab. 11	Vergleich der Prognoseparameter mittels Fisher`s-exact-Test

Abkürzungsverzeichnis

APUD	<u>a</u> mine and <u>p</u> recursor <u>u</u> ptake and <u>d</u> ecarboxylation
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
Abb.	Abbildung
BHS	Bulbärhirnsyndrom
CCT	kranielle Computertomographie
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalographie
Ev.	Evangelisch
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score
HWI	Hinterwandmyokardinfarkt
K	Kalium
KF	Kammerflimmern
KHK	koronare Herzkrankheit
kV	Kiloelektronenvolt
m	männlich
mAs	Milliamperesekunden
MHS	Mittelhirnsyndrom
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PET	Positronen-Emissionstomographie
PVS	persistierender vegetativer Status
ROSC	restoration of spontaneous circulation
SD	Standardabweichung

Abkürzungsverzeichnis

SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SSEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
Tab.	Tabelle
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
vgl.	vergleiche
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Kardiopulmonale Reanimation - postanoxisches Koma - Epidemiologie

In den westlichen Ländern stellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bei Erwachsenen die häufigste Todesursache dar. 1992 starben in Deutschland über 430.000 Menschen an einer kardiovaskulären Erkrankung. Dies entspricht ca. der Hälfte aller Todesfälle, wovon ca. 100.000 – 120.000 Fälle auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen sind [1]. Der plötzliche Herztod wird von der WHO definiert als ein unerwarteter, natürlicher Tod infolge kardialer Ursachen bei einer Person mit bekannter oder unbekannter Herzerkrankung, der durch einen plötzlichen Bewusstseinsverlust eingeleitet wird und innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Erkrankung oder Schädigung eintritt. In etwa der Hälfte der Fälle des plötzlichen Herztodes liegt eine akute kardiale Ischämie ursächlich zugrunde, andererseits stellen auch Narben eines alten Herzinfarktes sowie Herzmuskelhypertrophie Ursachen für den plötzlichen Herztod dar. Hieraus können ventrikuläre Ektopie und tachykarde Herzrhythmusstörungen resultieren, wobei in über 80% der Fälle zunächst ein Kammerflimmern vorliegt [64].

Während beim Erwachsenen meist eine primär kardiale Ursache zugrunde liegt, findet sich bei Kindern als Ursache überwiegend eine Störung der Vitalfunktion „Atmung“, wobei hier bradykarde Herzrhythmusstörungen und Asystolie dominieren. Weitere Ursachen einer Reanimationssituation, vor allem im jüngeren Erwachsenenalter, sind Hypovolämie bzw. Verbluten aufgrund von Unfällen verschiedenster Art, Beinahe-Ertrinken und Hypothermie, Stromunfälle, Intoxikationen und Verlegung der Atemwege.

Kammerflimmern und Kammertachykardien sind die häufigsten Formen des Herzkreislaufstillstandes beim Erwachsenen. Nach ca. drei bis fünf Minuten gehen irreversibel Gehirnzellen aufgrund von Anoxie und Glucosemangel zugrunde, und auch die Wiederbelebbarkeit des Myokards sinkt rapide, Kammerflimmern degeneriert in eine Asystolie.

Aus einer Vielzahl von Studien ist bekannt, dass Patienten mit beobachtetem Herzkreislaufstillstand und dem Initialbefund „Kammerflimmern“ zu 70-90% potentiell wiederbelebbar sind und ohne neurologisches Defizit überleben können. Diese Überlebenschance nimmt jedoch mit jeder Minute, die bis zur Defibrillation vergeht,

um 7-10% ab, so dass nach bereits zehn Minuten kaum noch eine realistische Überlebenschance für diese Patienten besteht [2, 3]. Trotz systematischer Verbesserungen des Rettungswesens und den Möglichkeiten der modernen Intensivtherapie ist die Langzeitüberlebensrate nach kardiopulmonaler Reanimation unverändert schlecht [4].

P. Schreiber et al. fanden bei 452 Patienten, die innerhalb und außerhalb des Krankenhauses reanimiert wurden, eine Gesamtüberlebensrate von 16,4%.

51,8% der primär erfolgreich Reanimierten verstarben innerhalb einer Woche auf der Intensivstation [5].

Die Umstände der kardiopulmonalen Reanimation beeinflussen die Prognose nach Herzstillstand sowohl in Bezug auf das Überleben als auch in Bezug auf die Lebensqualität. Eine Studie von Berek et al. [6], die das Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation in der prähospitalen Phase untersuchte, zeigte, dass anfangs 44% der wiederbelebten Patienten überlebten, nach 24 Stunden lebten noch 30%, 13% überlebten nach Ablauf eines Monats und nur 6% überlebten sechs Monate. Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation korrelierte signifikant mit dem Outcome. Keiner der Patienten, die länger als 15 Minuten reanimiert wurden, überlebte länger als sechs Wochen.

In anderen Studien waren Variablen wie Alter größer 70 Jahre, Schlaganfall, akutes Nierenversagen oder dekompensierte Herzinsuffizienz mit einer schlechten Prognose assoziiert. Im Gegensatz dazu korrelierten Faktoren wie ein dokumentierter Herzstillstand, Kammerflimmern als Initialrhythmus oder Tachykardien mit einer besseren Prognose [7, 8]. Die Verwendung keiner dieser Faktoren lässt jedoch eine zuverlässige Differenzierung von Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome und denjenigen, die das Bewusstsein wiedererlangen, zu.

Bei immer größer werdenden Patientenzahlen, deren Überleben durch die verbesserten Methoden der modernen Intensivmedizin ermöglicht wird, kommt dem neurologischen Zustand nach einer Reanimation im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Versagens auf Grund seines Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten eine zentrale Bedeutung zu. Die Inzidenz für Reanimationen liegt zwischen 48,33 im Raum Bonn [9] und 100 im Raum Berlin [10] Fälle/100000 Einwohner/Jahr.

Nach Studien aus Schottland [11], den Vereinigten Staaten [12] und Finnland [13] mit insgesamt mehr als 2500 Patienten starben etwa 50% nach primär erfolgreicher Reanimation ohne Wiedererlangen des Bewusstseins. Zwischen 27% [12] und 45% [11] der überlebenden Patienten zeigten neurologische Einschränkungen. Bei 1% [11] bis 5% [13] handelte es sich hierbei um schwerste neurologische Folgeschäden [14].

1.2 Hypothese

Der Erfolg der kardiopulmonalen Reanimation wird gemessen an dem klinisch-neurologischen Outcome nach Überleben.

Die zunehmende Verbesserung von Wiederbelebungsmaßnahmen sowie lebenserhaltenden, medizinischen Maßnahmen auf der Intensivstation bedingen eine wachsende Zahl von Patienten mit hypoxischem Hirnschaden bzw. hypoxisch bedingtem Koma. Häufige Grunderkrankungen stellen der Herz-Kreislaufstillstand, die respiratorische Insuffizienz, vaskuläre Komplikationen, Vergiftungen oder Schädel-Hirn-Traumen dar. Viele Patienten versterben, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben. Insgesamt sind Fortschritte bei der frühen Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome zu verzeichnen. Eine zuverlässige Vorhersage eines guten neurologischen Outcomes im Sinne eines intakten Bewusstseins, erhaltener Erinnerungsleistung oder neuromotorischer Unabhängigkeit stehen jedoch noch weitgehend aus.

Die Möglichkeit eines irreversiblen neurologischen Defizits aufgrund eines hypoxisch bedingten Hirnschadens besitzt hohe Relevanz in Bezug auf Pflegemanagement, Therapieplanung, Kostenentwicklung und Angehörigenführung, so dass deren Einfluss auf die Therapieentscheidung nach kardiopulmonaler Reanimation wünschenswert erscheint. Das frühe und zuverlässige Abschätzen der Prognose bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist von zentraler Bedeutung hinsichtlich Intensität und Dauer der Intensivtherapie. Das Ausmaß der ischämischen Hirnschädigung ist in der Regel verlaufsbestimmend. Hierbei kommt dem Neurologen bisher die Aufgabe zu, sich ein Urteil über die Wahrscheinlichkeit eines Überlebens mit zerebralem Defekt, einer Restitutio ad integrum, einem persistierenden vegetativen Status oder eines tödlichen Verlaufs zu bilden. Diese

Beurteilung gestaltet sich bisweilen außerordentlich schwierig. Ursache hierfür ist einerseits die häufig nach kardiopulmonaler Reanimation notwendig gewordene Intubation und Beatmung mit der dafür erforderlichen Analgosedierung und gelegentlich sogar Muskelrelaxation und damit eingeschränkter Beurteilbarkeit des klinisch-neurologischen Status. Andererseits besteht in der häufig vorhandenen kardiopulmonalen Instabilität, begleitet von metabolischer Dekompensation, Hyperglykämie oder begleitender Leber- und Nierenfunktionsstörung eine weitere Ursache für die verschlechterte neurologische Situation.

Im klinischen Alltag drängt sich die Frage nach dem Fortführen intensivmedizinischer Maßnahmen einerseits und der Beendigung andererseits in den Vordergrund. Eine falsche Annahme eines hypoxisch bedingten Hirnschadens nach kardiopulmonaler Reanimation kann zur Ablehnung notwendiger lebenserhaltender Maßnahmen führen. Die falsche Annahme einer ungestörten zerebralen Funktion kann zu einer nicht notwendigen Ausdehnung kostenintensiver medizinischer Maßnahmen führen. So zeigten Gray et al. [15], dass sich die Höhe der gesamten Krankenhauskosten von 16 erfolgreich reanimierten Patienten, die bis auf einen Patienten alle komatös blieben, auf 180.908 Dollar belief, ohne dass eine Verbesserung der Prognose erzielt werden konnte. Aus ethischen Gründen kann weder dem Betroffenen noch den Angehörigen die Fortführung intensivtherapeutischer Maßnahmen zugemutet werden, wenn keine Aussicht auf eine Erholung der zerebralen Funktionen besteht. Somit erscheint die frühe Einschätzung der Ausdehnung einer hypoxisch bedingten Hirnschädigung dringend geboten.

Wünschenswert ist daher die Verfügung eines Tests, der kostengünstig und mit wenig apparativem Aufwand im Sinne eines bettseitigen Tests durchzuführen und in seiner Aussagekraft zuverlässig ist.

Derzeit stehen zur Prognoseabschätzung verschiedene Methoden zur Auswahl. Dabei kann zwischen laborchemischer Methodik, bildgebenden Verfahren, klinisch-körperlicher Untersuchung und neurophysiologischen Untersuchungsmethoden unterschieden werden. Zu den neurophysiologischen Untersuchungsmethoden zählen die Elektroenzephalographie und die Ableitung somatosensibel evozierter, zerebraler Potentiale.

1.3 Die Neuronenspezifische Enolase

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein glykolytisches Enzym, das sich in Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervengewebes sowie im neuroendokrinen Gewebe, insbesondere in den Zellen des APUD-Systems (amine and precursor uptake and decarboxylation) nachweisen lässt. Die NSE wird nicht in den Extrazellulärraum sezerniert. Die NSE liegt als $\alpha\gamma$ - und $\gamma\gamma$ -Dimer vor und besitzt ein Molekulargewicht von ca. 95.000 Dalton. Die biologische Halbwertszeit beträgt zwischen 24 und 36 Stunden. Im Hippokampus, Kleinhirn, Thalamus und in den Stammganglien finden sich besonders hohe NSE-Konzentrationen.

Bereits 1983 fanden Francis und Steinberg [16, 17] eine vermehrte Freisetzung von NSE beim Untergang von Neuronen. 1989 fand Roine [18] einen NSE-Anstieg im Liquor bei Patienten mit hypoxischem Hirnschaden. In einer experimentellen Studie an Hunden fand Usui 1996 einen Anstieg von NSE und dem Protein S-100 B im Serum nach zerebraler Anoxie [19].

Erhöhte NSE-Serumkonzentrationen werden weiterhin gefunden bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen, hier vorwiegend auch im Liquor bei zerebrovaskulärer Meningitis, Encephalitis disseminata, spinocerebellärer Degeneration, Hirnischämie, Hirninfarkt, intrazerebralen Hämatomen, Subarachnoidalblutung, Kopfverletzung, entzündlichen Hirnerkrankungen, organischen Epilepsien, Guillain-Barré-Syndrom, Schizophrenie und Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung [20, 21].

Erhöhte NSE-Werte werden auch bei Tumoren neuroektodermalen oder neuroendokrinen Ursprungs gefunden, z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Neuroblastom [22].

Bronchialkarzinome zeigen eine große histologische Vielfalt. Kleinzellige anaplastische Tumore sind aufgrund ihres schnellen Wachstums und früher Metastasierung besonders gefährlich. Die Neuronenspezifische Enolase ist ein Indikator dieser mikrozellulären Tumorvarietät. Die Bestimmung der NSE-Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erleichtert die histologische Klassifizierung. Verschiedene Studien zeigen die enge Beziehung zwischen NSE-Konzentration und dem Krankheitsstadium. Hohe NSE-Spiegel korrelieren mit fortgeschrittenen Erkrankungen. Wiederholte Messungen während der Chemotherapie dienen der Therapiekontrolle und lassen ein mögliches Rezidiv erkennen.

Neuroblastome sind eine andere Form von neuroendokrinen Tumoren. Bei Kindern kann die Bestimmung der NSE zur Differentialdiagnostik zwischen Wilms-Tumoren und Neuroblastomen beitragen. Ein hoher NSE-Wert deutet auf das Vorliegen eines Neuroblastoms hin. In diesem Fall ermöglichen wiederholte Messungen eine Verlaufskontrolle [23].

1.3.1 Die Neuronenspezifische Enolase – Referenzbereich

Ein allgemein anerkannter Grenzwert für den Serummarker Neuronenspezifische Enolase in Bezug auf die Prognose der kardiopulmonalen Reanimation besteht bisher nicht. Prange et al. fanden 1995 in einer retrospektiven Analyse, dass alle erfolgreich kardiopulmonal reanimierten Patienten mit NSE-Werten über 120 ng/ml im weiteren Verlauf verstarben oder apallisch wurden, bei Werten unter 30 ng/ml die Prognose jedoch günstig war [24]. Fogel et al. [25] fanden 1997, dass NSE-Werte eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Patienten mit gutem und schlechtem neurologischen Outcome am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation zuließen. In dieser Studie blieben alle Patienten, deren Serum-Werte der Neuronenspezifischen Enolase einen cut-off-Wert von 33 ng/ml bei einer Spezifität von 100% überschritten, komatös und verstarben im weiteren Verlauf.

Martens et al. [26] fanden einen Grenzwert von 50 ng/ml, Schaarschmidt et al. [27] von 30 ng/ml und Meynaar et al. [28] von 25 ng/ml. Schoerhuber et al. [29] zeigten, dass eine NSE-Konzentration über 15 ng/ml 12 bis 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation mit einem schlechten neurologischen Outcome einhergingen. Ebenso zeigten die Autoren in dieser Studie mit 56 Patienten, die primär erfolgreich kardiopulmonal reanimiert wurden, dass Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome nach Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs (ROSC = restoration of spontaneous circulation) signifikant höhere NSE-Konzentrationen aufwiesen als solche mit gutem neurologischen Outcome. Dabei wurde die höchste Serum-NSE-Konzentration 72 Stunden nach ROSC gemessen.

1.4 S-100 B

Das Protein S-100 B ist ebenfalls Gegenstand der Diskussion bei der Frage der Prognose nach Hirnschädigung. Das S-100 B ist in höheren Konzentrationen in

Astrocyten enthalten. So beschrieben Böttinger et al [30] S-100 B als frühen und sensitiven Prognosemarker bei hypoxischem Hirnschaden nach kardiopulmonaler Reanimation bei 66 Patienten. Die Bestimmung biochemischer Parameter aus dem Liquor ist bei Patienten mit akuten hypoxischen Hirnschädigungen aufgrund der Einklemmungsgefahr bei Hirnödemen kontraindiziert.

1.5 Hypoxischer Hirnschaden - Definition und Übersicht

1.5.1 Hirndrucksyndrome

Hirndruckzeichen werden durch eine akute intrakranielle Drucksteigerung z.B. durch Blutung oder Trauma hervorgerufen. Zerebrale Hypoxie oder globale, zerebrale Ischämie sind häufige sekundäre Hirnschädigungen nach Atemstillstand bzw. Herz-Kreislaufstillstand und Reanimation. Das Hirnödem kann durch Hirnstammeinklemmung binnen weniger Tage zum Tode führen. Wird die Hirnschädigung überlebt, kann ein Defekt-Syndrom bestehen bleiben.

1.5.2 Hirndruckzeichen

Im Vordergrund stehen zunächst Cephalgien, Nausea, Erbrechen, Singultus und zunehmende Vigilanzstörungen bis zum Koma, die vor allem durch eine akute intrakranielle Drucksteigerung bedingt werden. Bei chronischem Hirndruck dominieren Antriebsstörungen, Aspontaneität, Verlangsamung, Orientierungs-, Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeitsstörungen.

Klinisch-pathologische Untersuchungsbefunde bestehen in Störungen der Pupillomotorik, sowie dem Nachweis eines Meningismus, einer Stauungspapille oder Blutungen der Retina [31].

Ätiopathogenetisch hat die Volumenzunahme jedes der Kompartimente Hirnparenchym, Liquor oder Blut einen Anstieg des intrakraniellen Drucks zur Folge, da die Kalotte starr ist.

Der steigende Hirndruck senkt den zerebralen Perfusionsdruck, so dass die resultierende Minderperfusion zur Akkumulation von sauren Metaboliten und somit

zur Vasodilatation führt. Letztere wird durch Autoregulation sowie die Cushing-Reaktion (zentral bedingte Steigerung des peripheren Blutdrucks) und reaktive Tachypnoe entsprechend vermehrter CO₂-Abatmung kompensiert.

Eine anhaltende zerebrale Minderperfusion hebt die Autoregulation der Hirngefäße auf, so dass eine Erhöhung des intrazerebralen Blutvolumens sowie ein Hirnödem resultieren. Letzteres bedingt eine Erhöhung des Hirnvolumens und Hirndrucks. Die konsekutive Kompression der Liquorräume bedingt einen Druckgradienten in Richtung Tentoriumschlitz und Foramen magnum (Einklemmungssyndrom). Übersteigt der Hirndruck den systemischen Blutdruck, resultiert der Hirntod.

1.5.3 Hirnödem

Das Hirnödem ist eine extra- oder intrakranielle Flüssigkeitsansammlung des Hirnparenchyms, die einen intrakraniellen Druckanstieg und eine Parenchymschädigung verursacht. Pathophysiologisch wird das vasogene vom zytotoxischen Ödem unterschieden.

Beim *vasogenen Hirnödem* besteht eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, vor allem durch Auflockerung der „tight-junctions“ der Endothelzellen, die die Diffusion vom Gefäßlumen in das Hirnparenchym erschweren, so dass sich extrazellulär Flüssigkeit ansammelt. Häufigste Ursachen sind Traumen, Tumore, Abszesse und Enzephalitiden. Die intrakranielle Volumenzunahme vermindert die zerebrale Perfusion mit konsekutivem zytotoxischem Hirnödem durch den gestörten Zellmetabolismus.

Durch Störung des zellulären Stoffwechsels mit Ausfall der Na⁺/K⁺-Pumpe entsteht das *zytotoxische Hirnödem*. Extrazellulär reichert sich Kalium an, Natrium und Wasser strömen rasch nach intrazellulär. Diese Form des vorwiegend intrazellulären Ödems findet sich vor allem cortical bei Hypoxie, Intoxikation und ischämischem Insult. Nach Zusammenbruch der Bluthirnschranke resultiert das extrazelluläre Ödem (vgl. Abb. 1 und 2).



Abb. 1 unauffälliger Befund

Abb. 2 Hirnödem

Die Abbildungen zeigen die craniale Computertomographie einer 28jährigen Patientin mit einem Mittelhirnsyndrom am 3. Tag (Abb. 1) und 13. Tag (Abb. 2) nach kardiopulmonaler Reanimation bei primärem Kammerflimmern. In Abb. 2 sind die inneren und äußeren Liquorräume deutlich verstrichen.

1.5.4 Einklemmungssyndrome – Definition

Kann ein erhöhter intrakranieller Druck nicht ausgeglichen werden, kommt es zu Verlagerung bzw. Einklemmung des Zwischen- und Mittelhirns im Tentoriumschlitz (obere Einklemmung) bzw. der Medulla oblongata im Foramen magnum (untere Einklemmung), wodurch eine zunehmende Unterbrechung der afferenten und efferenten Leitungsbahnen und damit eine meist infauste Prognose resultiert.

1.5.5 Zwischenhirnsyndrom (diencephales Syndrom)

Das Zwischenhirnsyndrom ist gekennzeichnet durch Vigilanzminderung bis zum Sopor, spontane Massen- und Wälzbewegungen sowie Beuge-Streck-Synergien auf Schmerzreize, Miosis und spontane, konjugierte Pendelbewegungen der Bulbi. Weiterhin bestehen Tonuserhöhung der gestreckten Extremitäten, Meningismus und Cheyne-Stokes-Atmung.

1.5.6 Mittelhirnsyndrom (mesencephales Syndrom)

Das Mittelhirnsyndrom ist gekennzeichnet durch Koma, Strecksynergien der Extremität und Opisthotonus, mittelweite Pupillen mit unausgiebiger Lichtreaktion,

Diskonjugation von vestibulo-okulärem und okulozephalem Reflex, positives Babinski-Zeichen, Tachypnoe, Tachykardie, Hypertonie und Hyperthermie.

1.5.7 Pontines Syndrom

Das pontine Syndrom ist durch nur noch leichte Streckung auf Schmerzreiz gekennzeichnet, es bestehen ein herabgesetzter Muskeltonus, lichtstarre und mittelweite Pupillen, vestibulo-okulärer und okulo-zephaler Reflex fehlen.

1.5.8 Bulbärhirnsyndrom

Das Bulbärhirnsyndrom ist gekennzeichnet durch ein tiefes Koma, der Muskeltonus ist herabgesetzt, Streckkrämpfe treten nicht mehr auf, Eigenreflexe und Pyramidenbahnzeichen fehlen. Die Pupillen sind weit und lichtstarr, Hirnstammreflexe fehlen, es kommt zur Schnappatmung und zum Atemstillstand.

1.5.9 Apallisches Syndrom („persistent vegetative State“)

Das apallische Syndrom ist gekennzeichnet durch den Verlust kognitiver Funktionen und Wahrnehmung bei erhaltener Wachheit meist als Folge eines traumatischen Mittelhirnsyndroms. Häufig bestehen Bulbuswandern, Amimie, Hypersalivation, orale Automatismen, Massenbewegungen auf Schmerzreize, gesteigerte Eigenreflexe, spastische Tetraparese. Eine Remission ist prinzipiell möglich, geht jedoch in der Regel mit Residualsymptomen einher. Funktionell besteht eine Unterbrechung der zerebralen Efferenzen und Afferenzen, so dass die Hirnfunktionen auf mesodienzepale Aktivität reduziert sind [31].

Patienten im persistierenden vegetativen Status repräsentieren eine Untergruppe von Menschen, die einen schweren hypoxischen Hirnschaden erlitten haben und durch Wachheit ohne Bewusstsein gekennzeichnet sind. Der persistierende vegetative Status stellt ein Übergangsstadium zwischen Koma, Tod und Restitution dar. Erstmals wurde der Begriff des persistierenden vegetativen Status 1972 verwendet [32-37]. Bleibt ein Patient nach kardiopulmonaler Reanimation komatös, kommt als neurologisches Outcome einerseits die Restitution andererseits der persistierende vegetative Status oder der Tod in Betracht. Auf der Basis klinischer

Daten muss bei einem persistierenden vegetativen Status nichttraumatischer Genese bei mehr als dreimonatiger Dauer von einem dauerhaften Zustand ausgegangen werden. Nach Ablauf von drei Monaten ist eine Erholung unwahrscheinlich und es muss mit mäßigen bis schweren Einschränkungen gerechnet werden. Verschiedene klinische, biochemische und apparative Untersuchungsmethoden lassen mittlerweile Aussagen über die Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation zu. Patienten, die im persistierenden vegetativen Status verharren, haben eine geschätzte Lebenserwartung zwischen zwei und fünf Jahren. Die meisten von ihnen versterben an bronchopulmonalen oder Harnwegsinfekten, Multiorganversagen, respiratorischer Insuffizienz bzw. an ihrer Grunderkrankung. Unterschiedlichen Quellen nach zu urteilen befinden sich in den USA ca. 10.000 bis 25.000 Patienten im persistierenden vegetativen Status und verursachen Kosten in einer Höhe von bis zu sieben Milliarden Dollar pro Jahr.

1.6 Koma

Nomenklatorisch ist das Koma definiert als eine pathologische Bewusstlosigkeit. Komatöse Patienten erkennen ihre Umwelt nicht und sind nicht erweckbar. Es kann einerseits durch eine Störung des aufsteigenden, retikulären Systems oberhalb des Mittelhirns bzw. durch eine bilaterale, hemisphärale Dysfunktion verursacht werden. Die klinische Untersuchung erlaubt die Lokalisation der Höhe der zentralen Schädigung [38, 39].

Vom Koma unterschieden wird der persistierende vegetative Status (PVS), der ebenfalls durch Bewusstlosigkeit gekennzeichnet ist. Die Patienten weisen jedoch einen erhaltenen Schlaf-Wach-Rhythmus auf und sind erweckbar. Das Koma kann in einen PVS übergehen, was jedoch nicht mit einer Verbesserung des allgemeinen neurologischen Status gleichzusetzen ist.

1.7 Hirntod

Der Hirntod wird als Erlöschen der zerebralen und Hirnstammfunktionen definiert. Der Atemantrieb ist erloschen. Trotz Hyperkapnie und Hypoxie bestehen keine spontanen Atembewegungen mehr. Trotz persistierender spinaler Reflexe ist keine zerebrale Aktivität nach Stimulation mehr nachweisbar [40].

1.8 Myoklonien

Myoklonien sind bewegungseffektive oder bewegungsineffektive Muskelkontraktionen insbesondere des Gesichts und der Extremitäten. Sie treten isoliert, intermittierend, kontinuierlich oder chronisch rezidivierend auf. Willkürliche Bewegungen können einen Aktionsmyoklonus hervorrufen, arrhythmische Muskelzuckungen, die gleichzeitig Agonisten und Antagonisten betreffen. Myoklonische Syndrome werden auf kortikale und subkortikale Läsionen zurückgeführt. Sie können durch sensorische Reize ausgelöst und z.T. willkürlich unterdrückt werden. Sie kommen bei metabolisch-toxischen Enzephalopathien, Enzephalitiden und zerebraler Hypoxie vor.

Nach Wijdicks et al. [41] sind frühe Myoklonien ein recht sicheres Zeichen einer schlechten Prognose. In einer Studie mit 107 Patienten mit hypoxisch bedingtem Koma nach kardiopulmonaler Reanimation zeigten 37% der Patienten Myoklonien. Da alle Patienten mit Myoklonien verstarben, legt das Vorhandensein von Myoklonien ein schlechtes neurologisches Outcome nahe.

Ein systematisches Review dreier Studien, die den myoklonischen Status epilepticus als prognostischen Faktor untersuchten, zeigten, daß dieser keine zuverlässige prognostische Aussagekraft für ein schlechtes neurologisches Outcome besitzt [63], während Wijdicks et al. zeigten, dass bei primärem Herzkreislaufstillstand der myoklonische Status epilepticus zuverlässig Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome innerhalb des ersten Tages identifiziert [65].

1.9 Die Diagnose hypoxischer Hirnschäden

1.9.1 Klinische Untersuchungsmethoden

Snyder et al. [42] zeigten in einer retrospektiven Studie mit 34 Patienten im postanoxischen Koma nach kardiopulmonaler Reanimation, die mindestens 24 Stunden überlebt hatten und ein gutes neurologisches Outcome aufwiesen, bei 90% ein Erwachen innerhalb von 18 Stunden. Bei einer Komadauer von mehr als 48 Stunden blieb das neurologische Outcome schlecht. Klinisch etablierte Verfahren zur Einteilung und Abschätzung der Prognose stellen die Glasgow-Coma-Skala sowie

der Glasgow-Outcome-Score dar (vgl. Tab. 1 + 2). Die Summe der einzelnen Punktwerte ergibt den jeweiligen Score und ermöglicht somit eine standardisierte Aussage über neurologisches Defizit bzw. zu erwartendes neurologisches Outcome.

Augenöffnen

4 spontan

3 auf Ansprechen

2 auf Schmerzreiz

1 keine Reaktion

Motorische Reaktion

6 kommt Aufforderungen nach

5 gezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz

4 ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz

3 Beugesynergismen auf Schmerzreiz

2 Streckesynergismen auf Schmerzreiz

1 keine Reaktion

Verbale Reaktion

5 orientiert

4 nicht richtig orientiert

3 inadäquate Antwort

2 unverständliche Laute

1 keine Reaktion

Tab. 1 Glasgow-Coma-Scale. Die Reaktion auf Ansprechen bzw. Schmerzreiz wird in einer Punkteskala erfasst (Summenscore 3-15)

1 Patient verstorben

2 apallisches Syndrom

3 schwere Behinderung (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf ständige, fremde Hilfe angewiesen)

4 mäßig behindert

5 keine/minimale Behinderung

Tab. 2 Glasgow-Outcome-Score

Weiterhin kommen, wie auch in der vorliegenden Arbeit, die Stadien des Mittelhirn (MHS)- und Bulbärhirnsyndroms (BHS) vereinfacht nach Lücking 1976 [4] zur Anwendung, s. Abb. 3.

<hr/>	
<u>MHS I</u>	
Bewusstsein	leichte Bewusstseinstrübung
Reaktion auf sens. Reize	verzögert
Reaktion auf Schmerzreize	gezielte Abwehr
Muskeltonus	normal
Pupillen	mittelweit, reagierend
Bulbusbewegungen	pendelnd
Puppenkopphänomen	nicht auslösbar
vestibulo-okulärer Reflex	normal
Atmung	normal
Temperatur, Pulsfrequenz	normal
Blutdruck	normal
<u>MHS II</u>	
Bewusstsein	tiefe Bewusstseinstrübung
Reaktion auf sens. Reize	vermindert
Reaktion auf Schmerzreize	ungezielte Abwehr
Muskeltonus	erhöht (Beine)
Pupillen	verengt, verzögert reagierend
Bulbusbewegungen	diskonjugiert
Puppenkopphänomen	auslösbar
vestibulo-okulärer Reflex	normal
Atmung	ev. Cheyne-Stokes Atmung
Temperatur, Pulsfrequenz	normal bis leicht erhöht
Blutdruck	normal
<u>MHS III</u>	
Bewusstsein	Koma
Reaktion auf sens. Reize	nicht auslösbar
Reaktion auf Schmerzreize	Beuge-Strecksynergismen
Muskeltonus	erhöht (Arme und Beine)
Pupillen	eng, träge reagierend
Bulbusbewegungen	keine
Puppenkopphänomen	gut auslösbar
vestibulo-okulärer Reflex	tonisch
Atmung	Maschinenatmung
Temperatur, Pulsfrequenz	erhöht
Blutdruck	leicht erhöht
<u>MHS IV</u>	
Bewusstsein	Koma
Reaktion auf sens. Reize	nicht auslösbar
Reaktion auf Schmerzreize	Strecksynergismen
Muskeltonus	stark erhöht
Pupillen	mittel bis weit, wenig reagierend
Bulbusbewegungen	keine
Puppenkopphänomen	schwach oder fehlend
vestibulo-okulärer Reflex	dissoziiert
Atmung	Maschinenatmung
Temperatur, Pulsfrequenz	stark erhöht
Blutdruck	deutlich erhöht
<u>BHS I</u>	
Bewusstsein	Koma
Reaktion auf sens. Reize	nicht auslösbar
Reaktion auf Schmerzreize	Rest Strecksynergismen
Muskeltonus	normal bis schlaff
Pupillen	weit, wenig oder nicht reagierend
Bulbusbewegungen	keine
Puppenkopphänomen	nicht auslösbar
vestibulo-okulärer Reflex	nicht auslösbar
Atmung	ataktisch, Schnappatmung
Temperatur, Pulsfrequenz	abnehmend
Blutdruck	vermindert
BHS II	
Bewusstsein	Koma
Reaktion auf sens. Reize	nicht auslösbar

Reaktion auf Schmerzreize	nicht auslösbar
Muskeltonus	schlaff
Pupillen	maximal weit, nicht reagierend
Bulbusbewegungen	keine
Puppenkopffphänomen	nicht auslösbar
vestibulo-okulärer Reflex	nicht auslösbar
Atmung	ataktisch, Schnappatmung
Temperatur, Pulsfrequenz	abnehmend
Blutdruck	stark vermindert

Abb. 3 Untersuchungsbogen zur klinischen Dokumentation der Stadien des Mittelhirn (MHS)- und Bulbärhirnsyndroms (BHS) vereinfacht nach Lücking 1976 [4]

Zur Abschätzung der Prognose des hypoxisch bedingten Hirnschadens stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Die meisten Studien beziehen sich auf Daten aus klinisch-neurologischer Untersuchung, das Vorhandensein eines myoklonischen Status epilepticus, somatosensorisch evozierte Potentiale, das Elektroenzephalogramm, biochemische Untersuchungen sowie computertomographische und magnetresonanztomographische Daten.

Beispielsweise hat sich die Glasgow-Coma-Skala als nützlich in der standardisierten Dokumentation der klinisch-neurologischen, körperlichen Untersuchung erwiesen. Die Glasgow-Coma-Skala korreliert mit dem neurologischen Outcome nach serieller Messung zu verschiedenen Zeitpunkten nach einem Hirntrauma [43, 44]. Nahezu alle Patienten (98%) mit Werten \leq vier nach der Glasgow-Coma-Skala innerhalb der ersten 48 Stunden blieben nach Ablauf von zwei Wochen komatös oder verstarben [43]. In anderen Studien waren fehlender Cornealreflex und fehlender Pupillenreflex nach 24 Stunden sowie das Fehlen motorischer Antworten nach 24 bis 72 Stunden mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert [65].

Ein systematisches Review, in dem das schlechte neurologische Outcome präziser definiert wurde durch den Tod bzw. den persistierenden vegetativen Status, zeigte, dass einerseits das Kriterium fehlende motorische Antwort am Tag drei, andererseits das Kriterium fehlende Pupillenreaktion am Tag drei zu 100% mit einem schlechten neurologischen Outcome einherging. Die klinisch-neurologische Untersuchung kann jedoch insbesondere durch Medikamente wie Anticholinergika, Sedativa und Analgetika, die häufig im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation verwendet werden, beeinträchtigt werden, so dass apparative Messmethoden in den Vordergrund treten.

Eine gründliche Fremdanamnese der Familie bzw. des Hausarztes ist für die Prognose essentiell, obwohl in einigen Fällen nicht verfügbar. Krankheitsbeginn, Medikamentenanamnese, Prodromalsymptome, sowie die Reanimationsdauer und angenommene Hypoxiezeit geben Anhaltspunkte in der Abschätzung der Prognose [65]. Keiner dieser Faktoren lässt jedoch eine zuverlässige prognostische Differenzierung in schlechtes (nicht besser als persistierender vegetativer Status) und gutes (Wiedererlangen des Bewusstseins) neurologisches Outcome zu.

1.9.2 Neurophysiologische Untersuchungsmethoden

1.9.2.1 Bildgebende Verfahren:

Die zerebrale Computertomographie erlaubt keine definitiven, prognostischen Schlüsse in der Beurteilung der hypoxischen Hirnschädigung. In der Frühphase werden häufig ödematöse Veränderungen, verwaschene Mark-Rinden-Grenze und hyperintense Areale nach Kontrastmittelgabe nachgewiesen. Sie unterstützen sowohl die klinische Bewertung als auch die neurophysiologische Beurteilung. Einheitliche Diagnose- und Prognosekriterien im Rahmen der Bildgebung existieren bisher jedoch nicht.

So konnten Raabe et al [45] eine signifikante Korrelation von Protein S-100 B und der Ausdehnung der Hirnschädigung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nachweisen. Der Nachweis einer Assoziation zwischen Neuronenspezifischer Enolase und der Ausdehnung der Hirnschädigung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma bestand nicht.

Skogseid et al [46] fanden dagegen eine signifikante Korrelation der Höhe der Serum-Neuronenspezifischen Enolase und der Ausdehnung der Hirnschädigung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Nach Woertgen et al [47] besteht weder eine Korrelation von NSE noch von S-100 B mit der Ausdehnung der Hirnschädigung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, während Herrmann et al [48] eine Korrelation von NSE bzw. S-100 B mit der Ausdehnung der Hirnschädigung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nachweisen konnten.

Die cranielle Computertomographie und Magnetresonanztomographie können insgesamt nur wenig zur Prognosebestimmung bei Patienten mit anoxischer Hirnschädigung beitragen, obwohl eine enge Korrelation zwischen MRT-Befunden und Langzeitprognose bei Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nachgewiesen wurde [49]. Zukünftig mag die funktionelle Bildgebung des ZNS einschließlich der Positronen-Emissions-Tomographie sowie die funktionelle MRT in der Klassifikation schwerer neurologischer Traumen sowie in der Abschätzung der Prognose des hypoxischen Hirnschadens [66, 67] an Bedeutung gewinnen, die Durchführung und Interpretation dieser Studien scheint jedoch zunächst komplex und experimentell zu bleiben [50].

1.9.2.2 Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)

SEP werden durch Elektrostimulation der Haut oder eines gemischten peripheren Nervenstamms, z.B. des Nervus medianus, ausgelöst. Die Ableitung erfolgt über der kontralateralen Postzentralregion. SEP werden durch Analgosedierung und Relaxation nicht beeinträchtigt. Nach Haupt et al. [51] gingen beiderseits erloschene SEP mit einem schlechten neurologischen Outcome einher, vereinzelt entwickelten die Patienten ein apallisches Syndrom, während sie überwiegend verstarben. Stelzl et al. [52] zeigten, dass pathologische SEP und erhöhte NSE-Werte nach kardiopulmonaler Reanimation vergleichbare prognostische Aussagekraft in Bezug auf das neurologische Outcome besitzen.

Somatosensorisch-evozierte Potentiale (SSEP) stellen die elektrische Antwort des zentralen Nervensystems auf somatosensorische Stimuli dar. Das Fehlen von bilateralen N20-Komponenten der SSEP bei Nervus-medianus-Stimulation innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden nach Herzkreislaufstillstand geht in der Regel mit einem persistierenden vegetativen Status oder einem irreversiblen Koma einher [53-58]. Dagegen bedeutet der Nachweis von N20-Komponenten nicht zwangsläufig ein gutes neurologisches Outcome. Etwa die Hälfte derjenigen Patienten mit positiver N20-Antwort auf SSEP versterben ohne das Bewusstsein wieder zu erlangen.

1.9.2.3 Elektroenzephalographie (EEG)

EEG-Veränderungen korrelieren nicht mit der Komatiefe. Eine klinische Besserung ist im Allgemeinen nach Rückbildung der Allgemeinveränderungen zu erwarten. Ein Burst-suppression-Muster (isoelektrische Phasen mit periodisch auftretenden Theta-Delta-Ausbrüchen) geht in der Regel mit einem schlechten neurologischen Outcome einher. Ein besseres neurologisches Outcome ist nach Jörg et al. [59] bei Nachweis von Reaktivität auf akustische und Schmerzreize im EEG zu erwarten.

Das EEG ist sehr artefaktanfällig und durch Analgosedierung beeinflussbar. Der klinische Nutzen der Elektroenzephalographie ist unklar, da meist unterschiedliche Klassifikationen in den wichtigsten Studien verwendet wurden und unterschiedliche, zeitliche Ableitungsintervalle nach kardiopulmonaler Reanimation gewählt wurden. Weiterhin sind die Ergebnisse der Elektroenzephalographie anfällig für Fehler durch Abhängigkeit von der subjektiven Interpretation des Untersuchers, sowie durch die Effekte von Sedativa, metabolischer Entgleisungen oder septische Zustände.

1.10 Biochemische Parameter

Das Protein S-100 B ist ebenfalls Gegenstand der Diskussion in der Frage der Prognose nach Hirnschädigung (vgl. 1.3 und 1.4). Das S-100 B ist in höheren Konzentrationen in Astrozyten enthalten. So beschrieben Böttiger et al [30] S-100 B als frühen und sensitiven Prognosemarker bei hypoxischem Hirnschaden nach kardiopulmonaler Reanimation bei 66 Patienten.

Die Bestimmung biochemischer Parameter aus dem Liquor ist bei Patienten mit akuten hypoxischen Hirnschädigungen aufgrund der Einklemmungsgefahr bei Hirnödemen kontraindiziert.

In einer Reihe von Studien wurde der prognostische Wert verschiedener biochemischer Parameter nach anoxischer Hirnschädigung untersucht, einschließlich der Neuronenspezifischen Enolase, des Proteins S-100 B, der Kreatinkinase sowie des Lactats im Blut und im Liquor [6-8, 30, 32, 60]. Nachfolgende Studien haben gezeigt, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Neuronenspezifischer Enolase und S-100 B mit einem schlechten neurologischen Outcome einhergingen, die Cut-off-Werte jedoch variierten [34-37, 54, 61]. In einer prospektiven Studie mit 407 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation wurden die Cut-off-Werte auf eine

vorhergehende Metaanalyse zurückgeführt [34, 54, 61]. Nach dieser Studie eignet sich die Neuronenspezifische Enolase > 33 µg/l ähnlich den SSEP als Testverfahren für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcome [34]. In Kombination mit SSEP konnte die Aussagekraft noch erhöht werden [54].

1.11 Ziel der Untersuchung

Ziel der hier vorliegenden, prospektiven Studie war es, die prognostische Aussagekraft der Neuronenspezifischen Enolase im Serum für die Vorhersage des neurologischen Outcome von Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unterschiedlicher Ursache einzuschätzen und diese mit der Aussagekraft konventioneller, prognostischer Parameter des klinischen Alltags auf der Intensivstation quantitativ und qualitativ zu vergleichen, wobei möglichst aufwandsarme, etablierte Verfahrensweisen zur Anwendung kommen sollten.

2. Material und Methoden

2.1 Durchführung

Die Patienten werden in Begleitung des erstversorgenden Notarztes oder des Reanimationsteams des Krankenhauses auf die kardiologische Intensivstation des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf aufgenommen. Anhand des Notarztprotokolls wird retrospektiv die Ursache für die kardiopulmonale Reanimation dokumentiert. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien werden am dritten Tag nach stationärer Aufnahme

- a) die Neuronenspezifische Enolase im Serum bestimmt,
- b) unter der Bedingung, dass die Patienten transportfähig sind, eine native Computertomographie des Schädels angefertigt, sowie
- c) der klinisch-neurologische Befund erhoben,
- d) Myoklonien gesondert dokumentiert.

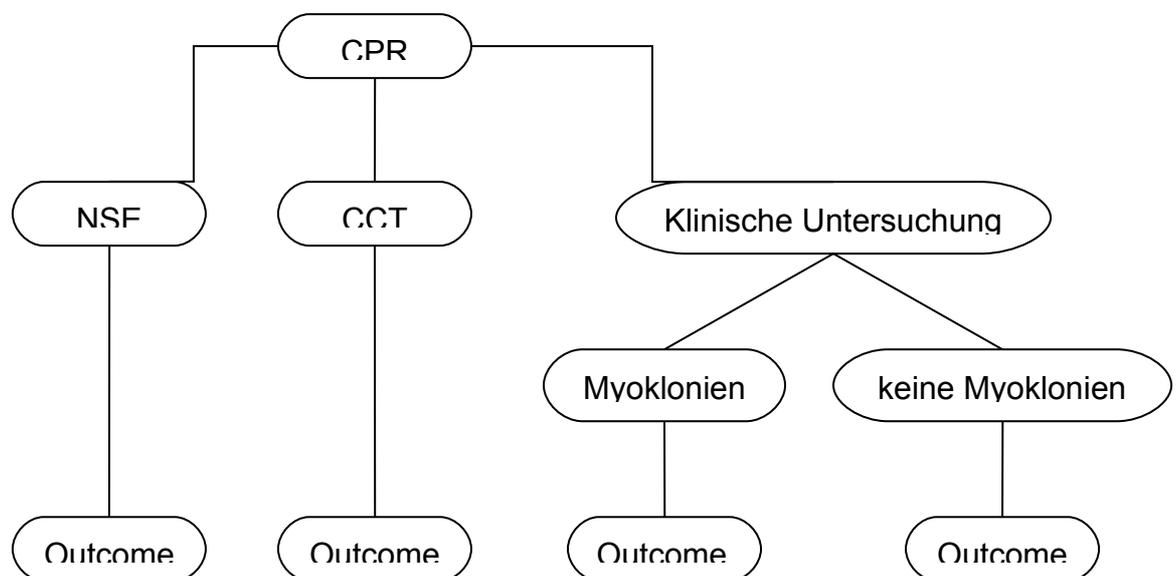


Abb. 4 Untersuchungsablauf. Am dritten Tag nach CPR erfolgt die Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase im Serum, die Durchführung einer nativen CCT sowie die klinisch-körperliche Untersuchung mit Dokumentation von Myoklonien. (CPR = kardiopulmonale Reanimation, NSE = Neuronenspezifische Enolase, CCT = native Computertomographie des Schädels).

Des Weiteren werden das Vorhandensein einer Analgosedierung, Kreislaufdepression sowie das Auftreten von Myoklonien dokumentiert.

In Form einer Positiv/Negativ-Liste wird das Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Verlegung auf Normalstation, dem Zeitpunkt der Entlassung und dem Todeszeitpunkt dokumentiert.

2.2. Patientenkollektiv

In der Zeit von Juni 2001 bis Dezember 2005, einem Zeitraum von 55 Monaten, wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die entweder nach kardiopulmonaler Reanimation durch den Notarzt in das Krankenhaus eingewiesen wurden oder die innerhalb des Krankenhauses durch das Reanimationsteam wiederbelebt wurden.

Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die vor oder nach Aufnahme auf die kardiologische Intensivstation des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf primär erfolgreich kardiopulmonal reanimiert wurden.

2.3. Das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf

Das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf ist ein Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit ca. 1500 Mitarbeitern. Es stehen insgesamt 567 Betten auf 20 Stationen zur Verfügung. Die Fachabteilungen bestehen aus Chirurgischer Klinik mit Allgemeinchirurgie, Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie und chirurgischer Intensivstation (insgesamt 115 Betten), Medizinischer Klinik mit Kardiologie, Gastroenterologie, Pneumologie, Infektionskrankheiten, Onkologie, Rheumatologie und internistischer Intensivstation (insgesamt 172 Betten), Radiologischer Klinik mit Nuklearmedizin (12 Betten), Klinik für Anästhesiologie mit operativer Intensiv- und Schmerztherapie, Frauenklinik (89 Betten), Dermatologischer Klinik (22 Betten), Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde mit plastischer Kopf- und Halschirurgie (57 Betten), Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (80 Betten). Der chirurgischen und internistischen Intensivstation stehen insgesamt 16 Betten zur Verfügung. Pro Jahr werden 22.000 Patienten stationär und 25.000 Patienten ambulant behandelt.

2.4. Einschlusskriterien – Ausschlusskriterien

Vorraussetzung für den Einschluss in diese Studie war die primär erfolgreiche kardiopulmonale Reanimation, sowie die Möglichkeit, am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation Serumproben für die Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase zu gewinnen. Weiterhin mussten sowohl eine Computertomographie als auch eine ständige, ärztliche Betreuung verfügbar sein.

Ausschlusskriterien waren: Eintreten des Todes innerhalb von drei Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation sowie ein Bronchial- oder Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese.

2.5. Klinisch-neurologische Untersuchung

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten, neurologischen Untersuchungsschema am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation untersucht. Das neurologische Defizit wurde mit Hilfe der Kaskade der Mittelhirn- und Bulbärhirnsyndrome vereinfacht nach Lücking 1976, Plum und Posner 1980, (vgl. Abb. 2), ermittelt [4].

2.6. Neuroradiologische Diagnostik

Die craniale Computertomographie des Schädels wurde am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation standardisiert durchgeführt.

Hierzu wurde das Zwei-Detektor-Zeilen-System Twin-Flash der Firma Philips, Baujahr 1996, verwendet. Die Gerätegrundeinstellungen bestanden in einer Hochspannung von 120 kV und einer Dosis von 300 mAs. Es wurde eine 512 Bildmatrix verwendet. Die Schädelbasis wurde in 2,5mm-Schichten angefertigt. Der übrige Schädel wurde in 5mm-Schichten gescannt. Die Parameter entsprachen dem Standard für cranielle Computertomographien zur Diagnose hypoxischer Hirnschäden. Auf eine Kontrastmittelverstärkung wurde stets verzichtet.

Die Befundung und Interpretation wurde durch einen Facharzt für (diagnostische) Radiologie der Abteilung für Radiologie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf vorgenommen.

2.7. Bestimmung der Neuronen-spezifische Enolase

Zur Bestimmung der Neuronenspezifische Enolase wurde der B·R·A·H·M·S NSE KRYPTOR, Artikelnummer: 821.050 der Firma B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft, Neuendorfstr. 25 D-16761 Hennigsdorf verwendet.

2.7.1. Name und Verwendung

B·R·A·H·M·S NSE KRYPTOR ist ein Immunfluoreszenztest zur Bestimmung der Neuronspezifischen Enolase (NSE) im Serum. Dieser Test ist für das vollautomatische Analysesystem B·R·A·H·M·S KRYPTOR konzipiert.

2.7.2. Prinzip

Das Analysesystem B·R·A·H·M·S KRYPTOR ist vor dem Hintergrund der sogenannten TRACE-Technologie entwickelt worden (= Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Diese basiert auf einem nichtradiativen Energietransfer, der zwischen zwei Fluoreszenzmarkern stattfindet:

- einem Donator: Europiumkryptat
- einem Akzeptor : XL 665.

Beim vorliegenden immunometrischen Testprinzip sind beide Marker jeweils an einen Antikörper gebunden. Das Kryptatmolekül emittiert nach Anregung ein langlebiges Fluoreszenzsignal bei 620 nm. XL 665 emittiert ein Signal bei 665 nm, welches eine kurze Lebenszeit besitzt, es sei denn, es wird durch einen Energietransfer vom Kryptatmolekül angeregt.

Diese Art von Interaktion erfordert zum einen die räumliche Nähe zwischen Donator und Akzeptor, wie sie bei einem immunologischen Komplex vorliegt, zum anderen muss das Emissionsspektrum des Donators gut mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors übereinstimmen.

Nach Bildung des Antigen-Antikörper-Komplexes und der damit verbundenen Energieübertragung kommt es neben der zeitlichen Verlängerung des XL 665-Fluoreszenzsignals auch zu einer Verstärkung.

Die Intensität des erhaltenen Signals ist proportional zur Antigenkonzentration. Durch Wahl geeigneter Emissionsfilter (spektrale Selektion) sowie eine zeitverzögerte Messung wird eine absolut spezifische Erfassung des Immunkomplexes erreicht.

Die Fluoreszenzsignale von Akzeptor (XL 665) und Donator (Kryptat) werden simultan bei 665 nm bzw. 620 nm gemessen. Dadurch kann das Verhältnis der Intensitäten beider Wellenlängen (665/620) kalkuliert werden.

Die Quotientenbildung erlaubt eine direkte Korrektur von Unterschieden in der optischen Transmission des Mediums.

Die zu messende NSE wird nach dem „Sandwich“-Prinzip zwischen beiden Antikörpern gebunden. Die Intensität des Signals ist proportional der NSE-Konzentration in der Probe und die Standardkurve zeigt einen für immunometrische Assays typischen Verlauf.

2.7.3. Reagenzien

REAGENZIEN	MENGE	LAGERUNG
KRYPTAT KONJUGAT: lyophilisiert Anti-NSE monoklonaler Antikörper konjugiert mit Europium-Kryptat, Puffer, Rinderalbumin, nicht- immunisierte Mausimmunglobuline.	1 Fläschchen	2 – 8°C bis zum Verfallsdatum
XL 665 KONJUGAT: lyophilisiert Anti-NSE monoklonaler Antikörper konjugiert mit XL 665, Puffer, Rinder Albumin, nicht-immunisierte Mausimmunglobuline.	1 Fläschchen	
DILUENT: gebrauchsfertig Humanserum, Konservierungslösung.	1 Fläschchen	

2.7.4. Probenentnahme und Vorbereitung

Die venöse Blutentnahme erfolgt am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation. Es werden Kabavetten® G mit Gerinnungsförderer und Trennmittel der Firma KABE Labortechnik GmbH, Jägerhofstr. 17, 51588 Nürnberg-Elsenroth mit einer Aufnahmemenge von 7,5ml gefüllt. Die Proben werden nach dem Transport in das Labor des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf dort bei -20°C tiefgefroren und am Folgetag unter identischen Bedingungen über das Deutsche-Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp

65, 40225 Düsseldorf, in das Labor Limbach, Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg, transportiert und dort endgültig verarbeitet.

Die Bestimmung erfolgt direkt im Serum. Hämolytische Seren werden nicht bestimmt, da Erythrozyten und Thrombozyten signifikante Mengen NSE freisetzen können.

2.7.5. Testverfahren

2.7.5.1. Testdurchführung

Folgende Arbeitsschritte werden durchgeführt: Dispensieren der Konjugate und der Proben in die Mikrowells der Reaktionsdisk und periodische Messung des emittierten Signals. Hochkonzentrierte Seren, die außerhalb des Standardbereichs liegen, werden in den ersten Sekunden der Inkubation erkannt, automatisch verdünnt und erneut angesetzt.

Nach Messung des Fluoreszenzsignals werden die erhaltenen Daten von der Software mit der gespeicherten Standardkurve verglichen.

2.7.5.2. Testcharakteristika

Für eine NSE-Bestimmung werden 70 µl Probenmaterial benötigt.

Die Inkubationszeit beträgt 59 min.

Die NSE-Konzentrationen werden in ng/ml angegeben.

Der Standardbereich reicht von 0 - 200 ng/ml. Höherkonzentrierte Proben bis 10.000 ng/ml werden automatisch verdünnt.

2.7.5.3. Testbeeinflussung

Ikterische, hämolytische und lipämische Proben sowie solche, die Fibrin enthalten oder eine Trübung aufweisen, können ungenaue Ergebnisse liefern.

2.7.5.4. Referenzbereiche

Nach Angaben des Herstellers ergab eine Studie bei 100 voraussichtlich gesunden Männern, dass 93 % der NSE-Werte unter 12,5 ng/ml lagen [60].

2.7.5.5. Präzision

Die Präzision wurde nach Angaben des Herstellers mit Hilfe von zwei Proben unterschiedlicher Konzentration ermittelt.

Probe	Mittelwert ng/ml	Intra-Assay (n=30) VK %	Inter-Assay (n=10) VK %
1	7,7	3,74	5,8
2	165	1,1	3,3

2.7.5.6. Verdünnungstest

Hochkonzentrierte Proben wurden verdünnt. Die prozentuale Wiederfindung von NSE in diesen Proben lag zwischen 91 und 108 %.

2.7.5.7. Spezifität

Die in diesem Test verwendeten Antikörper garantieren nach Angaben des Herstellers eine Messung, die spezifisch nur NSE erfasst.

2.7.5.8. Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze wurde anhand des Präzisionsprofils ermittelt. Der Wert beträgt 0,8 ng/ml bei einem Vertrauensfaktor von 95%.

2.8. Statistische Messverfahren und Abbildungen:

Für die Vergleiche zwischen den Kollektiven der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden, ohne hypoxischen Hirnschaden und Patienten, die verstorben sind, wurden als statistische Berechnungen der Mittelwert mit dessen Standardabweichung sowie die Korrelationskoeffizienten mittels Fisher`s Exact Test sowie Mann-Whitney-U-Test gebildet und weiterhin die Spezifität und Sensitivität berechnet. Dabei wurden die Variablen klinisch-neurologische Untersuchung, NSE-Messung, computertomographisches Ergebnis und klinischer Nachweis von Myoklonien herangezogen. Hierzu wurde das Statistikprogramm GraphPad InStat 3 in der Version 3.06 verwendet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde mittels des Programms Microsoft Excel 2003 berechnet, dargestellt werden Gruppenvergleiche veranschaulicht durch Mittelwert \pm Standardabweichung.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der Zeit von Juni 2001 bis Dezember 2005, einem Zeitraum von 55 Monaten, wurden insgesamt 31 Patienten in diese prospektive Studie aufgenommen, die aus unterschiedlichen Gründen kardiopulmonal reanimiert wurden.

3.2. Reanimationsursachen:

Tab. 3 gibt eine Übersicht über die Ursachen, die zur kardiopulmonalen Reanimation geführt haben.

Patientennummer	Alter	Geschlecht	Grunderkrankung	Ort der CPR
1	54	w	Asystolie bei Infarkt	+
2	66	w	Druckabfall bei Hämodialyse	-
3	88	w	Asystolie bei Hypoxie	-
4	75	m	Asystolie bei Hypoxie	-
5	88	m	Asystolie unklarer Ursache	+
6	27	w	Primäres KF	+
7	33	w	Ketoazidotisches Koma	+
8	63	m	CPR unklarer Genese	+
9	71	w	CPR bei KF/KHK	+
10	75	m	Infarkt/Linksversagen	+
11	73	w	Asystolie unklarer Genese	-
12	53	w	Asystolie bei Hypoxie	+
13	85	m	KF bei HWI	+
14	67	m	KF bei HWI	+
15	54	w	KF bei HWI	+
16	54	m	Aspiration	-
17	77	m	KF/Myokardischämie	+
18	71	m	KF Myokardischämie	+
19	61	w	Primäres KF	+
20	43	w	KF bei HWI	+
21	75	m	KF bei HWI	+
22	57	m	Asystolie bei Hypoxie	-
23	54	m	KF bei HWI	+
24	79	m	KF bei HWI	+
25	69	m	KF bei KHK	+
26	66	m	Asystolie Bei KHK	+
27	20	m	KF bei Stromunfall	+
28	66	m	Asystolie KHK	+
29	71	w	Asystolie bei Hypoxie	+
30	68	w	Asystolie bei Lungenembolie	+
31	79	w	Linksherzversagen	-

Tab. 3 Reanimationsursachen. Tab. 3 zeigt Alter, Geschlecht, Reanimationsursache und Ort der CPR aller in diese Studie aufgenommenen Patienten. (KF = Kammerflimmern, HWI = Hinterwandmyokardinfarkt, KHK = coronare Herzkrankheit; + = Kardiopulmonale Reanimation außerhalb des Krankenhauses, - = Kardiopulmonale Reanimation innerhalb des Krankenhauses.)

14 Patienten (45,1%) wurden aufgrund eines Kreislaufstillstandes durch Kammerflimmern reanimiert. Bei elf Patienten (35,4%) lag eine Asystolie vor. Zwei Patienten (6,4%) wurden im Rahmen eines peripheren Kreislaufversagens wiederbelebt. Bei ebenfalls zwei Patienten (6,4%) lag eine akute Linksherzinsuffizienz zugrunde. Ein Patient (3,2%) zeigte eine respiratorische Insuffizienz als Ursache, bei einem Patienten (3,2%) blieb die Ursache unklar.

24 Patienten (77,4%) wurden außerhalb der Klinik, und 7 Patienten (22,6%) wurden innerhalb medizinischer Einrichtungen kardiopulmonal reanimiert.

Ausgewertet wurden Daten eines Patientenkollektivs von insgesamt 31 Patienten im Alter zwischen 19 und 88 Jahren. Das mittlere Alter betrug 63,7 Jahre (Standardabweichung SD \pm 16,7Jahre). Unter den eingeschlossenen Patienten waren 54,8% männlichen (n = 17) und 45,2% weiblichen (n = 14) Geschlechts. Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die vor oder nach Aufnahme auf die kardiologische Intensivstation des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf durch das verständigte Notarztteam bzw. das im Ev. Krankenhaus zuständige Reanimationsteam primär erfolgreich kardiopulmonal reanimiert wurden.

Retrospektiv wurde über die Krankenakte die vermutliche Reanimationsursache erfasst (s. Tab. 4).

Grunderkrankung	n	%
Kammerflimmern	14	45,1
Asystolie	11	35,4
Linksherzdekompensation	2	6,4
respiratorische Insuffizienz	1	3,2
unklare Ursache	1	3,2
peripheres Kreislaufversagen	1	3,2
Ketoazidose	1	3,2

Tab. 4 Übersicht Reanimationsursachen. Tab. 4 fasst die Reanimationsursachen in absoluten und relativen Angaben zusammen (Gesamtkollektiv n = 31).

Bei insgesamt 45,1% (n = 14) der Patienten führte Kammerflimmern zur kardiopulmonalen Reanimation. Ursächlich hierfür fanden sich retrospektiv bei 6,4% (n = 2) primäres Kammerflimmern, bei 6,4% (n = 2) Patienten war ausschließlich eine koronare Herzerkrankung bekannt, weitere 29,0% (n = 9) Patienten erlitten Kammerflimmern im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes, 77,8% der Herzinfarkte (n = 7) waren Hinterwandinfarkte. 3,2% (n = 1) der Patienten wurden nach einem Stromunfall aufgrund von Kammerflimmern wiederbelebt.

Bei 35,4% (n = 11) Patienten wurde im Rahmen der Reanimationsmaßnahmen erstmals eine Asystolie dokumentiert. Ursächlich bestand hier bei 3,2% (n = 1) der Patienten eine akute Lungenarterienembolie. 3,2% (n = 1) der Patienten erlitten einen akuten Myokardinfarkt. Bei 6,4% (n = 2) der Patienten war ausschließlich eine koronare Herzerkrankung im Sinne einer primären Asystolie eruierbar. Bei 16,1% (n = 5) der Patienten führte eine primäre Hypoxie konsekutiv zur Asystolie, bei weiteren 6,4% (n = 2) Patienten blieb die Ursache unklar.

Das Bild eines kardiogenen Schocks bei Linksherzversagen wurde bei 6,4% (n = 2) Patienten dokumentiert. Ursächlich bestand ein akuter Myokardinfarkt bzw. eine Dekompensation einer vorbekannten biventrikulären Herzinsuffizienz.

3,2% (n = 1) der Patienten wurden im Rahmen einer chronisch-intermittierenden Hämodialyse aufgrund eines peripheren Kreislaufversagens reanimiert. Bei 3,2% (n = 1) der Patienten konnte ausschließlich das Vorliegen einer Ketoazidose als Reanimationsursache dokumentiert werden.

Bei 3,2% (n = 1) der Patienten blieb die Ursache unklar.

3.3. Datenübersicht

77,4% (n = 24) der Patienten wurden außerhalb des Ev. Krankenhauses durch das Notarztteam vor Ort und 22,6% (n = 7) der Patienten wurden innerhalb des Ev. Krankenhauses durch das zuständige Reanimationsteam wiederbelebt. Im Rahmen des Untersuchungszeitraumes überlebten 48,4% (n = 15) Patienten, 51,6% (n = 16) verstarben im weiteren Verlauf. Insgesamt erlitten 83,9% (n = 26) der Patienten einen hypoxischen Hirnschaden, 16,1% (n = 5) blieben ohne neurologisches Defizit.

3.4. Datenverfügbarkeit

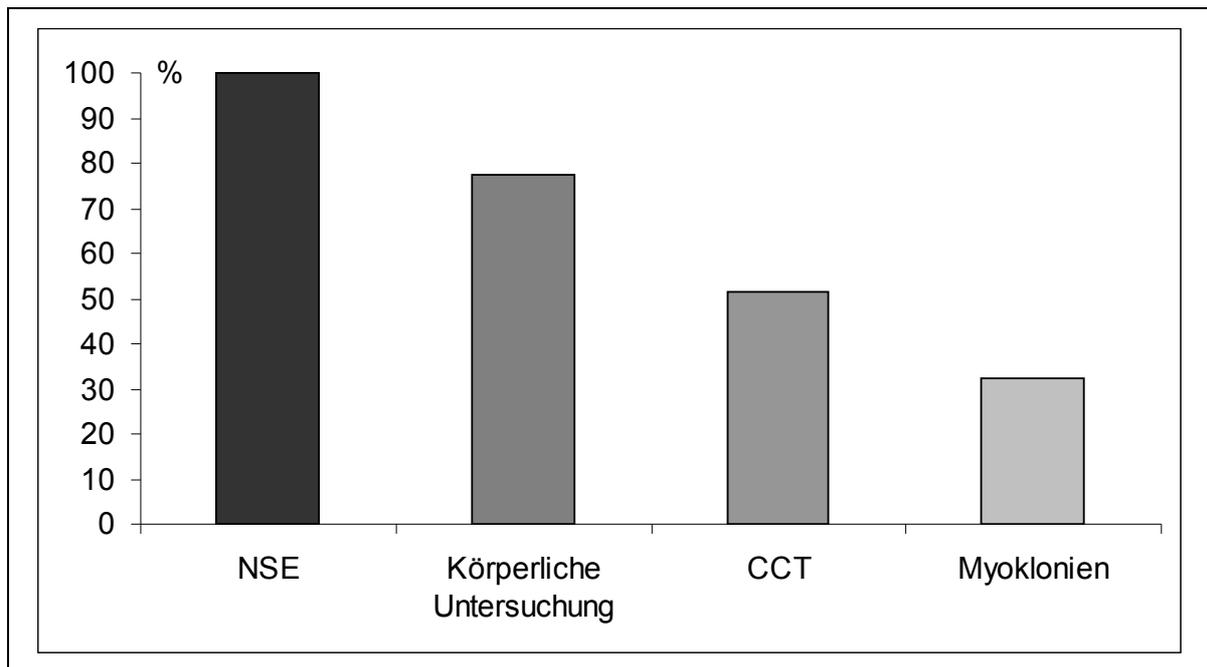


Abb. 5 Datenverfügbarkeit. Abb. 5 zeigt die relative Verfügbarkeit der Prognoseparameter im Vergleich.

Die Neuronenspezifische Enolase konnte bei 100% (n = 31) Patienten bestimmt werden (vgl. Abb. 5). Die klinisch-neurologische Untersuchung ist von insgesamt 77,4% (n = 24) der Patienten verwertbar, da in 22,6% (n = 7) eine Analgosedierung bestand. Eine native Computertomographie des Schädels wurde bei 51,6% (n = 16) der Patienten durchgeführt. Myoklonien traten bei 32,2% (n = 10) der Patienten auf.

3.5. Die Neuronenspezifische Enolase

Die absolute NSE-Konzentration variierte zwischen 7,2 (Patient 7) und 224,5 ng/ml (Patient 15). Der Mittelwert betrug 63,60 ng/ml SD \pm 65,1.

3.5.1. Die Neuronenspezifische Enolase in Abhängigkeit von klinischen Syndromen

Die mittlere NSE-Konzentration bei allen Patienten mit einem MHS I betrug 58,22 ng/ml SD \pm 62,03, der Mittelwert bei MHS II 25,25 ng/ml SD \pm 0,15, der Mittelwert bei MHS III 76,2 ng/ml SD \pm 42,48, der Mittelwert bei MHS IV 60,45 ng/ml SD \pm 9,15, der Mittelwert bei BHS II 68,64 ng/ml SD \pm 77,02 (vgl. Abb. 6).

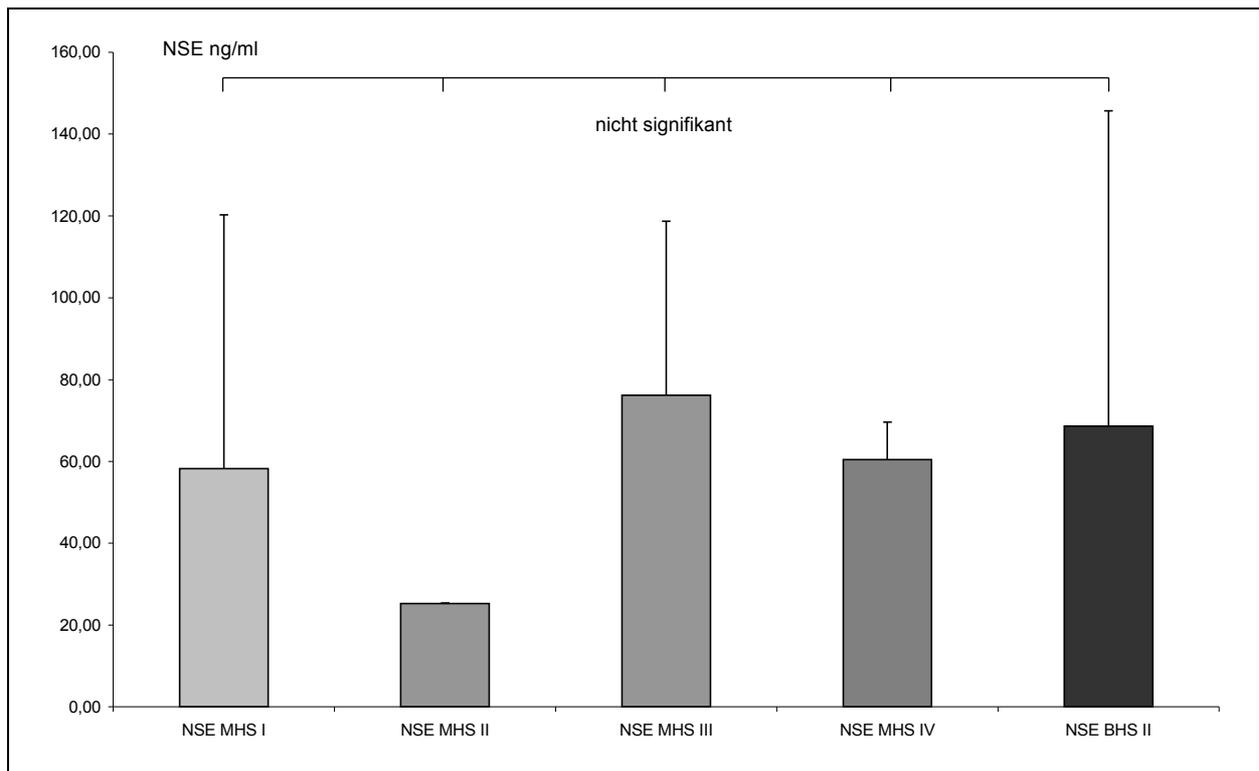


Abb. 6 Abb. 6 zeigt die mittlere NSE-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der hypoxischen Hirnschädigung in Anlehnung an die Stadieneinteilung nach Lücking [4]. Über den Säulen der Mittelwerte ist die Standardabweichung ablesbar.

In Anlehnung an die Einteilung der Stadien des Mittelhirn (MHS)- und Bulbärhirnsyndroms (BHS) vereinfacht nach Lücking 1976 [4] wiesen 25,8% (n = 8) der Patienten ein MHS I, 6,4% (n = 2) der Patienten ein MHS II, 12,9% (n = 4) Patienten ein MHS III und 6,4% (n = 2) Patienten ein MHS IV auf. Ein BHS I bestand in dieser Studie bei keinem der untersuchten Patienten, 48,4% (n = 15) der Patienten zeigten ein BHS II (vgl. Abb. 7).

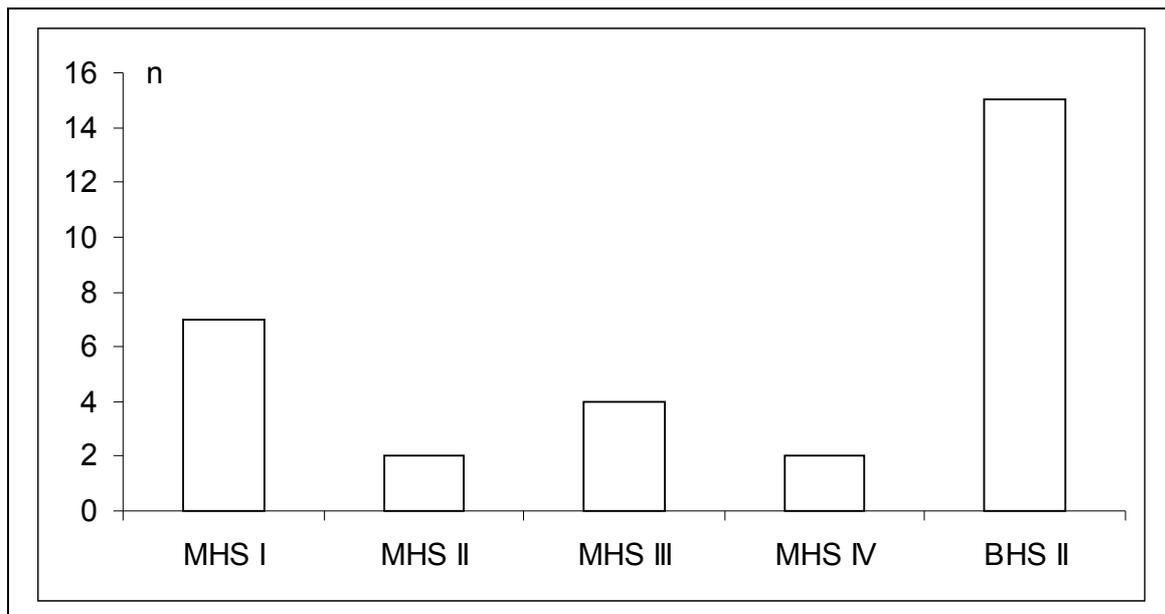


Abb. 7 Abb. 7 zeigt das absolute Vorkommen des Mittel- und Bulbärhirnsyndroms nach Lücking [4] (Gesamtkollektiv n = 31).

3.5.2. Die Neuronenspezifische Enolase in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

Um das neurologische Outcome anhand der Mittelwerte und Standardabweichung der Neuronenspezifischen Enolase zu vergleichen, wurden folgende Gruppen definiert:

Gruppe 1A	alle Patienten, die verstarben
Gruppe 1B	alle Patienten, die überlebten
Gruppe A	alle Patienten, die verstarben und/oder ein neurologisches Defizit aufwiesen
Gruppe B	alle Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebten
Gruppe 1B mit	alle Patienten, die mit neurologischem Defizit überlebten

Tab. 5 definierte Gruppen

In der Gruppe aller Patienten, die verstorben sind (Gruppe 1A) betrug der Mittelwert der Neuronenspezifische Enolase 75,11 ng/ml SD \pm 65,30. Der Mittelwert der Neuronenspezifische Enolase aller Patienten, die mit oder ohne neurologisches Defizit überlebt haben (Gruppe 1B), belief sich auf 51,32 ng/ml SD \pm 62,58. Bei allen Patienten, die verstorben sind und/oder ein neurologisches Defizit aufwiesen

(Gruppe A), betrug die Neuronenspezifische Enolase im Mittel 72,82 ng/ml SD \pm 67,16.

Diejenigen Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebt haben (Gruppe B) wiesen im Mittel eine Neuronenspezifische Enolase von 15,66 ng/ml SD \pm 8,79 auf.

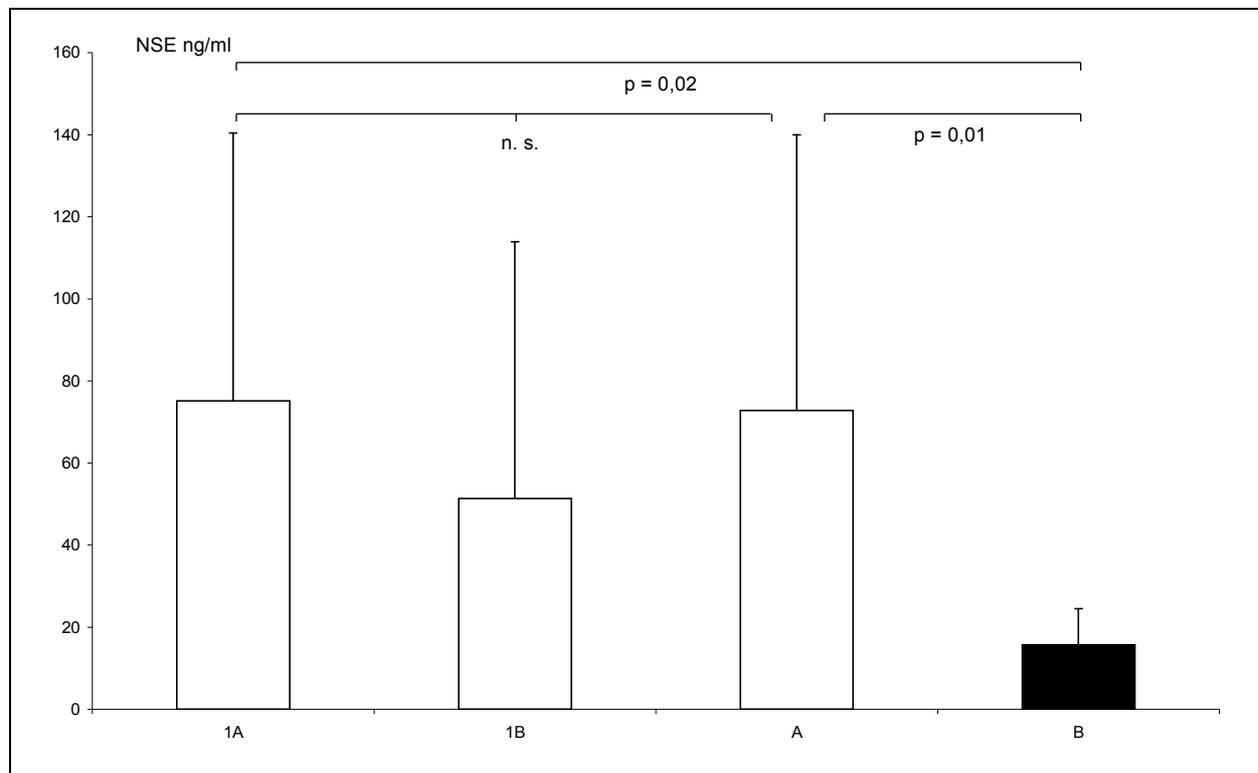


Abb. 8 Abb. 8 zeigt die mittlere NSE-Konzentration im Serum der definierten Gruppen 1A, 1B, A und B im Vergleich (n.s. = nicht signifikant).

Die vergleichende Untersuchung auf Signifikanz erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren NSE-Konzentrationen aller Patienten, die verstarben und aller Patienten, die überlebten (Gruppen 1A und 1B), ($p = 0,28$).

Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren NSE-Konzentrationen aller Patienten, die verstarben und aller Patienten, die mit neurologischem Defizit überlebten (Gruppen 1A und 1B mit), ($p > 0,99$) gezeigt werden. Hingegen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren NSE-Konzentrationen aller Patienten, die verstarben und aller Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppen 1A und B), ($p = 0,02$) sowie zwischen allen Patienten, die verstarben und/oder ein neurologisches Defizit aufwiesen und

allen Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppen A und B),
(p = 0,01).

3.6. Sensitivität und Spezifität der Neuronenspezifische Enolase

Zugrunde gelegt wurde eine Normgrenze von 15 ng/ml. Hiernach wiesen 71% der Patienten (n = 22) mit hypoxischem Hirnschaden nach kardiopulmonaler Reanimation zum Zeitpunkt ihres Todes, der Verlegung oder Entlassung aus dem Krankenhaus eine erhöhte NSE auf. 13% der Patienten (n = 4) hatten normale NSE-Werte. Bei 3% der Patienten (n = 1) lag kein hypoxischer Hirnschaden vor, obwohl die NSE erhöht war. Bei 13% der Patienten ohne hypoxischen Hirnschaden (n = 4) war die NSE in der Norm.

Hieraus ergibt sich nach Anwendung des Fisher`s Exact Test eine Sensitivität von 0,95 und Spezifität von 0,5 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,84 und negativem prädiktiven Wert von 0,8 (p = 0,01). (vgl. Tab. 6)

	NSE erhöht	NSE normal	total
HS	22 (71%)	4 (13%)	26 (84%)
Kein HS	1 (3%)	4 (13%)	5 (16%)
Total	23 (74%)	8 (26%)	31 (100%)

Tab. 6 Tab. 6 zeigt die Berechnungsgrundlage für die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert der NSE mittels Fisher`s-Exact-Test.
(HS = hypoxischer Hirnschaden)

3.7. Klinische-neurologische Untersuchung

	MHS/BHS	kein MHS/BHS	total
HS	26 (83,9%)	0 (0%)	26 (83,9%)
kein HS	5 (16,1%)	0 (0%)	5 (16,1%)
total	31 (100%)	0 (0%)	31 (100%)

Tab. 7 Tab. 7 zeigt die Berechnungsgrundlage für die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der klinisch-neurologischen Untersuchung mittels Fisher`s-Exact-Test. (HS = hypoxischer Hirnschaden)

Bei insgesamt 83,9% (n = 26) der Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt des Todes, der Verlegung bzw. der Entlassung ein neurologisches Defizit im Sinne einer hypoxischen Hirnschädigung. 16,1% (n = 5) der Patienten blieben ohne neurologisches Defizit. Keiner der in dieser Studie untersuchten Patienten war am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation neurologisch unauffällig (vgl. Tab. 7).

3.8. Computertomographie

Die native Computertomographie des Schädels wurde bei 51,6% (n = 16) der Patienten durchgeführt.

Bei insgesamt 29,0% (n = 9) Patienten mit hypoxischem Hirnschaden zeigte sich in der Computertomographie des Schädels ein Hirnödem. 54,8% (n = 17) der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden wiesen kein Hirnödem im CCT auf. Bei 6,4% (n = 2) der Patienten ohne hypoxischen Hirnschaden wurde im CCT ein Hirnödem beschrieben. 9,6% (n = 3) der Patienten ohne hypoxischen Hirnschaden zeigten einen computertomographischen Normalbefund. (vgl. Tab. 8)

	CCT-Hirnödem	CCT-kein Hirnödem	total
HS	9 (29%)	17 (55%)	26 (84%)
kein HS	2 (6%)	3 (10%)	5 (16%)
total	11 (35%)	20 (65%)	31 (100%)

Tab. 8 Tab. 8 zeigt die Berechnungsgrundlage für die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der Computertomographie mittels Fisher`s-Exact-Test. (HS = hypoxischer Hirnschaden)

Hieraus ergibt sich nach Anwendung des Fisher`s Exact Test eine Sensitivität von 0,81 und Spezifität von 0,15 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,34 und negativem prädiktiven Wert von 0,6 ($p = 1,0$).

Von allen Patienten mit Nachweis eines Hirnödems in der CCT verstarben 54,6% ($n = 6$), 27,2% ($n = 3$) überlebten mit einem neurologischen Defizit und 18,2% ($n = 2$) überlebten ohne neurologisches Defizit.

3.9. Myoklonien

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums bis zum Tod, der Verlegung bzw. Entlassung wurden bei insgesamt 32,3% ($n = 10$) der Patienten Myoklonien dokumentiert.

Insgesamt zeigten sich bei 25,8% ($n = 8$) der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden Myoklonien, bei 58,1% ($n = 18$) Patienten wurden keine Myoklonien beobachtet. Zwei Patienten ohne Nachweis eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Verlegung bzw. Entlassung wiesen Myoklonien auf, die übrigen drei Patienten ohne neurologisches Defizit wiesen keine Myoklonien auf. (vgl. Tab. 9)

	Myoklonien	keine Myoklonien	total
HS	8 (26%)	18 (58%)	26 (84%)
kein HS	2 (6%)	3 (10%)	5 (16%)
total	10 (32%)	21 (68%)	31 (100%)

Tab. 9 Tab. 9 zeigt die Berechnungsgrundlage für die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der Myoklonien mittels Fisher`s-Exact-Test.
(HS = hypoxischer Hirnschaden)

Hieraus ergibt sich nach Anwendung des Fisher`s Exact Test eine Sensitivität von 0,8 und Spezifität von 0,14 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,30 und negativem prädiktiven Wert von 0,6 ($p = 1,0$).

Von allen Patienten mit Myoklonien verstarben 50% ($n = 5$), 30% ($n = 3$) überlebten mit einem neurologischen Defizit und 20% ($n = 2$) überlebten ohne neurologisches Defizit.

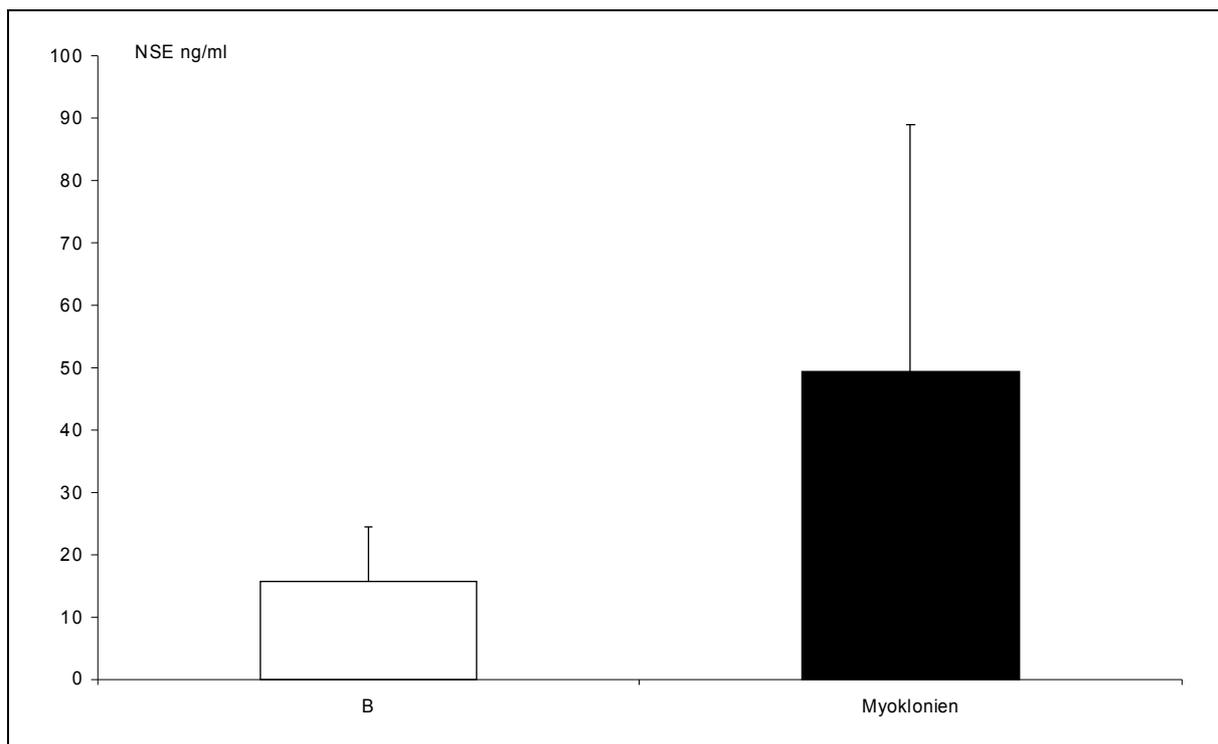


Abb. 9 Abb. 9 zeigt den direkten Vergleich der mittleren NSE-Konzentration im Serum von allen Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppe B) mit denjenigen, die Myoklonien aufwiesen.

Diejenigen Patienten, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppe B) wiesen im Mittel eine Neuronenspezifische Enolase von 15,66 ng/ml SD \pm 8,79 auf.

Der Mittelwert der Neuronenspezifischen Enolase derjenigen Patienten mit Myoklonien betrug 49,31 ng/ml SD \pm 39,78.

3.10. Übersicht Prognoseparameter

Gruppenvergleich	p-Wert
1A/1B	0,28
1A/1B mit	> 0,99
1A/B	0,02
A/B	0,01

Tab. 10 Tab. 10 zeigt den Vergleich der mittleren NSE-Konzentration im Serum der definierten Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test. (Vgl. Abb. 8)

	p-Wert	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
NSE	0,01	0,95	0,5	0,84	0,8
CCT	1,0	0,81	0,15	0,34	0,6
Myoklonien klinische	1,0	0,8	0,14	0,31	0,6
Untersuchung	-	-	-	-	-

Tab. 11 Tab. 11 zeigt den Vergleich aller untersuchten Prognoseparameter in Bezug auf p-Wert, Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert mittels Fisher`s-Exact-Test.

4. Diskussion

Ziel der hier vorliegenden, prospektiven Studie war es, die prognostische Aussagekraft der Neuronenspezifischen Enolase im Serum für die Vorhersage des neurologischen Outcome von Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unterschiedlicher Ursache einzuschätzen und diese mit der Aussagekraft konventioneller, prognostischer Parameter des klinischen Alltags auf der Intensivstation zu vergleichen, wobei möglichst aufwandsarme, etablierte Verfahrensweisen zur Anwendung kommen sollten.

1995 fanden Prange et al, dass alle erfolgreich kardiopulmonal reanimierten Patienten mit NSE-Werten über 120 ng/ml im weiteren Verlauf verstarben oder apallisch wurden [24]. Fogel et al. konnten eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Patienten mit gutem und schlechtem neurologischem Outcome am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation ermitteln, wobei alle Patienten, deren Serum-Werte der NSE einen Cut-off-Wert von 33 ng/ml überschritten, komatös blieben und im weiteren Verlauf verstarben [25].

Schoerhuber et al. zeigten, dass NSE-Konzentrationen über 15 ng/ml 12 bis 72 Stunden nach CPR mit einem schlechten neurologischen Outcome einhergingen [29].

Die Datenlage zur Anwendung der kranialen Computertomographie zur Abschätzung des hypoxischen Hirnschadens nach CPR ist spärlich. Schon Fogel et al [25] brachen die Auswertung diesbezüglicher Daten ab, da nur 39% der untersuchten Patienten einer Computertomographie zugeführt werden konnten. Raabe et al [45] fanden keine Assoziation zwischen NSE und der Ausdehnung der Hirnschädigung in der CCT bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, während Skogseid et al [46] dies gelang.

Der Nachweis von Myoklonien gilt als anerkannter Prognoseparameter bei der Abschätzung des neurologischen Outcome nach CPR. So erlangten in einer Studie von Levy et al. [62] nur 10% der Patienten im postanoxischen Koma eine neurologische Restitution. Auch Booth et al. [63] sehen den myoklonischen Status epilepticus als Prognosefaktor an.

Das Gewinnen von Patientendaten für eine Untersuchung wie in der vorliegenden Studie gestaltete sich logistisch und zeitlich schwierig. Intensive Bemühungen innerhalb eines Gesamtzeitraums von etwa zweieinhalb Jahren erbrachten ein Kollektiv von 31 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen werden konnten. Insbesondere konnten viele Patienten aufgrund ihres Versterbens innerhalb der ersten drei Behandlungstage nicht eingeschlossen werden. Auch das Spektrum der Reanimationsursachen muss kritisch gesehen werden, da es weitgehend nur diejenigen Ursachen widerspiegelt, die auf internistischen Intensivstationen vorzufinden sind. Die Probengewinnung stellte kein Hindernis dar, da die Serumproben im Rahmen der Routineblutuntersuchungen des Stationsablaufs asserviert wurden und somit bei 100% der Patienten zur Verfügung standen. Auch der geplante Abnahmezeitpunkt konnte stets eingehalten werden. Es bestand ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. Auf eine genaue Prüfung der Krankengeschichte in Bezug auf mögliche Vorerkrankungen, die einen Anstieg der NSE im Serum bedingen, wurde in dieser Datenerhebung verzichtet. Es bestanden keine Vorgaben in Bezug auf Behandlungsablauf oder Medikation, so dass eine individuelle, spezifische Therapie für die Patienten gewährleistet war. Ein nachweislicher Einfluss von Medikamenten auf die Freisetzung der NSE ist in der Literatur nicht beschrieben, so dass die Einteilung des Patientenkollektivs diesbezüglich unverändert bleiben konnte. Die Durchsicht der Notarztprotokolle bzw. Verlaufsdocumentation erbrachte insgesamt nur unzuverlässige und inhomogene, nicht standardisierte Daten über Reanimationsdauer und Dauer des Herzkreislaufstillstandes, so dass auf eine Wertung dieser Daten vollständig verzichtet werden musste. 77,4% der Patienten (n = 24) wurden vor Erreichen der medizinischen Intensivstation durch Ersthelfer reanimiert, die übrigen 22,6% der Patienten (n = 7) wurden durch das Reanimationsteam des Krankenhauses wiederbelebt. Der Einfluss des Reanimationsortes auf die Prognose der anoxischen Hirnschädigung konnte anhand unserer Ergebnisse nicht beurteilt werden. Die außerhalb des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf wiederbelebten Patienten wurden teilweise zunächst durch Laien reanimiert. Der Einfluss des Ausbildungsstandes des Ersthelfers auf die Prognose kann mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung nicht ausreichend geklärt werden.

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass die NSE in der Gruppe der Patienten, die verstarben (Gruppe 1A) und die NSE in der Gruppe der Patienten, die unabhängig vom Vorhandensein eines neurologischen Defizits überlebten (Gruppe 1B), ohne signifikanten Unterschied am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation erhöht war. Auch der Vergleich der NSE von Patienten, die nach Reanimation verstarben (Gruppe 1A) und der NSE von den überlebenden Patienten mit neurologischem Defizit (Gruppe 1B mit) konnte keinen signifikanten Unterschied erbringen.

Demgegenüber steht der signifikante Unterschied in der Serum-NSE-Konzentration von Patienten, die verstarben (Gruppe 1A) und denjenigen, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppe B). Ebenso konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Patientengruppen derjenigen, die verstarben oder mit neurologischem Defizit überlebten (Gruppe A), mit denen, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppe B), gefunden werden.

Die NSE erreichte in der vorliegenden Studie eine Sensitivität von 0,95 und Spezifität von 0,5 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,84 zum Nachweis einer hypoxischen Hirnschädigung.

Einige Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome zeigten niedrige NSE-Konzentrationen. Dies ist möglicherweise auf das Vorhandensein von Einklemmungssyndromen mit nur geringem Neuronenverlust zurückzuführen.

Prange et al. 1995 fanden in einer retrospektiven Analyse, dass alle erfolgreich kardiopulmonal reanimierten Patienten mit NSE-Werten über 120 ng/ml im weiteren Verlauf verstarben oder apallisch wurden [24]. Dies entspricht dem Kollektiv der in unserer Studie vorliegenden Einteilung in die definierten Gruppen 1A und 1B. Eine Differenzierung in diejenigen, die überlebten (Gruppe 1B) bzw. verstarben (Gruppe 1A), gegenüber denjenigen, die ohne neurologisches Defizit überlebten (Gruppe B), erfolgte durch die Arbeitsgruppe um Prange nicht. In unserer Studie erfolgte diese Differenzierung. Es konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Serumkonzentration der NSE der Gruppen 1A und 1B bestand. In der vorliegenden Studie betrug der Cut-off-Wert in der Gruppe derjenigen, die verstarben (Gruppe 1A) 75,12 ng/ml bzw. derjenigen, die überlebten (Gruppe 1B) 51,32 ng/ml gegenüber 120 ng/ml bei Prange et al.

Fogel et al. [25] fanden 1997, dass NSE-Werte eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Patienten mit gutem und schlechtem neurologischen Outcome am dritten Tag nach kardiopulmonaler Reanimation zuließen. In dieser Studie blieben alle Patienten, deren Serum-Werte der NSE einen cut-off-Wert von 33 ng/ml bei einer Spezifität von 100% überschritten, komatös und verstarben im weiteren Verlauf. In dieser Studie erfolgte demnach die Einteilung in die entsprechenden Gruppen A und B. Unsere Daten zeigen damit eine Bestätigung des von Fogel et al. angegebenen Cut-off-Wertes.

Schoerhuber et al. [29] zeigten, dass NSE-Konzentration über 15 ng/ml zwölf bis 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation mit einem schlechten neurologischen Outcome einhergingen. Eine spezifische Differenzierung des Outcome oberhalb dieses Cut-off-Wertes erfolgte nicht. Ebenso zeigten sie in dieser Studie mit 56 Patienten, die primär erfolgreich kardiopulmonal reanimiert wurden, dass Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome nach Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs signifikant höhere NSE-Konzentrationen aufwiesen als solche mit gutem neurologischen Outcome. Weiterhin wurden die höchsten Serum-NSE-Konzentrationen 72 Stunden nach ROSC gemessen.

In der hier vorliegenden Studie konnten wir im Vergleich der Gruppen 1A und B bzw. A und B jeweils einen signifikanten Unterschied im Mittelwert der Neuronenspezifischen Enolase zeigen. Im Hinblick auf die Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation lassen unsere Daten demnach im Gegensatz zur aktuellen Literatur den Schluss zu, dass bei Nachweis einer normwertigen NSE, in der hier vorliegenden Studie in 13% der Fälle, der reanimierte Patient in der Regel eine vollständige neurologische Restitution erreichen kann, wohingegen eine Erhöhung der NSE auch eine Restitutio ad integrum nicht ausschließt.

Die cranielle Computertomographie stellte über lange Zeit den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik der hypoxischen Hirnschädigung dar. Typische computertomographische Kriterien werden jedoch erst nach Ablauf mehrerer Tage und unter der Annahme schwerster Hypoxien erwartet, wobei insbesondere Patienten mit besonders langer Hypoxiedauer in Betracht kommen. Der überwiegende Teil der Patienten weist jedoch häufig keine, ungenaue oder nur

grenzwertige Veränderungen auf, so dass die computertomographische Diagnostik weiterhin unsicher bleibt. Eine CCT konnte in der vorliegenden Studie nur bei etwa der Hälfte (51,6%) der Patienten durchgeführt werden. Ein Großteil der Patienten mit hypoxischer Hirnschädigung zeigte keine CCT-morphologischen Äquivalente, demgegenüber wurde bei zwei Patienten ein Hirnödem nachgewiesen, die ohne neurologisches Defizit blieben. Insgesamt ergab sich hieraus eine Sensitivität von 0,81 und Spezifität von 0,15 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,34.

Die Datenlage in Bezug auf die Durchführung einer kraniellen Computertomographie nach stattgehabter kardiopulmonaler Reanimation mit Ausbildung eines hypoxischen Hirnschadens ist spärlich. In der prospektiven Studie von Fogel et al. [25] konnten nur 39,5% (n = 17) von insgesamt 43 untersuchten Patienten nach Herzkreislaufstillstand einer Computertomographie zur Abschätzung des neurologischen Outcome zugeführt werden, so dass auf die Auswertung dieser Daten verzichtet wurde.

Raabe et al [45] gelang kein Nachweis einer Assoziation zwischen NSE und der Ausdehnung der Hirnschädigung in der CCT bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, während Skogseid et al [46] eine solche Korrelation aufzeigen konnten. Die Computertomographie des Schädels stellt sich als aufwendiges Messverfahren dar, welches aufgrund seiner apparativen Aufwendigkeit und der Notwendigkeit eines Patiententransports nur unzureichend häufig zur Verfügung steht. Damit besitzt die Computertomographie des Schädels einen nur geringen prognostischen Wert in Bezug auf das neurologische Outcome nach CPR.

Myoklonien konnten bei etwa einem Drittel des Patientenkollektivs dokumentiert werden. Zwei Drittel der Patienten mit Nachweis eines neurologischen Defizits im Sinne einer anoxischen Hirnschädigung wiesen keine Myoklonien auf. Der Nachweis von Myoklonien als prognostischer Parameter erreicht in der vorliegenden Studie eine Sensitivität von 0,8 und Spezifität von 0,14 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,31.

Dagegen erlangten in einer prospektiven Studie von Levy et al [62] mit 210 Patienten im postanoxischen Koma nur zwei von 21 Patienten mit isolierten myoklonischen Anfällen eine neurologische Restitution.

Die klinische Signifikanz von Myoklonien bei Patienten im postanoxischen Koma war zwar lange Zeit unsicher und wurde kontrovers diskutiert, gilt jedoch mittlerweile als prognostischer Parameter eines verheerenden hypoxischen Hirnschadens. Die Dokumentation von Myoklonien bei Patienten mit mutmaßlich hypoxischem Hirnschaden lohnt sich in der frühen Beobachtungsphase nach CPR. Insgesamt traten Myoklonien in der vorliegenden Studie bei nur ca. einem Drittel der beobachteten Patienten auf und die Spezifität war sicher nicht ausreichend. Ein systematisches Review von Booth et al [63], welches u.a. Myoklonien als prognostischen Faktor zur Einschätzung der Prognose bei hypoxisch bedingtem Hirnschaden nach CPR untersuchte, zeigte, dass der myoklonische Status epilepticus kein zuverlässiger Prognosefaktor für ein schlechtes neurologisches Outcome darstellt. Demnach reihen sich unsere Daten in die vorhandene Literatur ein, indem sie die geringe Sensitivität und Spezifität in der Prognose des hypoxischen Hirnschadens unterstreichen.

Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte, dass keiner der Patienten nach Ablauf von drei Tagen nach erfolgreicher Reanimation neurologisch unauffällig war. Alle Patienten wiesen nach den Kriterien der Einteilung nach Lücking [4] eine anoxische Hirnschädigung unterschiedlicher Ausprägung auf, so dass keine Aussage über die Sensitivität, Spezifität, positiven oder negativen prädiktiven Wert der klinisch-neurologischen Untersuchung als prognostischer Parameter möglich ist.

Dagegen konnte in einer Studie von Mullie et al [43] gezeigt werden, dass nahezu alle Patienten (98%) mit einem GCS \leq vier innerhalb der ersten 48 Stunden verstarben oder bis nach Ablauf von zwei Wochen komatös blieben.

In einem systematischen Review von Zandbergen et al [53] sowie Wijdicks et al [65], in dem ein schlechtes neurologisches Outcome spezifisch definiert wurde durch den persistierenden vegetativen Status bzw. Tod, konnte eine Spezifität von 100% für die zwei klinischen Zeichen „fehlende motorische Antwort an Tag drei“ sowie „fehlende Lichtreaktion der Pupillen an Tag drei“ nachgewiesen werden. Diese klinischen Zeichen entsprechen etwa dem Bulbärhirnsyndrom II vereinfacht nach Lücking 1976 [4].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Erhöhung der Neuronenspezifischen Enolase im Serum von Patienten nach kardiopulmonaler

Reanimation unterschiedlicher Ursache einen wichtigen prognostischen Parameter einer anoxischen Hirnschädigung darstellt. Die NSE-Serum-Konzentrationen korrelieren signifikant mit dem neurologischen Outcome im Sinne von signifikant erhöhten NSE-Konzentrationen von Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome bzw. Tod. Demgegenüber lässt der Nachweis einer normwertigen Serum-NSE am dritten Tag nach CPR eine vollständige neurologische Restitution nach Abschluß intensivmedizinischer Behandlung erwarten. Ein bestätigender Trend lässt sich in der Darstellung der Serum-NSE-Konzentrationen abhängig vom klinischen Schweregrad (vgl. Abb. 6) nachweisen. Je höher die NSE-Konzentration im Serum, desto tiefer liegt die betroffene anatomische, cerebrale Ebene.

Die hypoxische Hirnschädigung als Erkrankung mit großer sozioökonomischer und ethischer Reichweite verlangt jedoch eine hohe Spezifität der angewandten Prognoseparameter. Insbesondere das frühzeitige Abschätzen der individuellen Prognose stellt das medizinische Personal täglich vor große Herausforderungen. Die Entscheidung über Fortsetzung, Begrenzung oder Beendigung intensivmedizinischer Maßnahmen muss engmaschig diskutiert werden. Die Prognose kann mit Hilfe vieler apparativer und nichtapparativer Messmethoden abgeschätzt werden. Das endgültige neurologische Outcome bleibt jedoch häufig unsicher. Hier muss vor allem die Beeinflussbarkeit der klinisch-körperlichen Untersuchung durch sedierende oder zentral wirksame Medikamente angeführt werden; ebenso wie die Schwierigkeit, zu einem frühen Zeitpunkt zwischen reversiblen oder irreversiblen Defiziten zu unterscheiden. Die Hinzunahme der craniellen Computertomographie kann in nur begrenztem Rahmen die Prognose erleichtern. Auch diese lässt eine Differenzierung in reversible und irreversible Hirnschädigungen nicht sicher zu. Weiterhin besteht eine hohe Artefaktanfälligkeit und meist sind schwere Hirnschäden mit CT-morphologischen Korrelaten im Sinne von verstrichenen Hirnfurchen oder Hyper- und Hypodensitäten Voraussetzung. Der hohe Transportaufwand bzw. die häufig bestehende kardiozirkulatorische Instabilität mit konsekutiver Katecholaminbehandlung reanimierter Patienten reduziert die Durchführbarkeit erheblich.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Bestimmung der NSE im Serum zuverlässige und frühzeitige Aussagen in Bezug auf die Differenzierung von Patienten mit und ohne neurologisches Defizit erlaubt. Eine Differenzierung derjenigen Patienten, die

versterben von denjenigen, die unabhängig von der Entwicklung eines neurologischen Defizits überleben, ist nicht möglich.

Insbesondere die hohe Verfügbarkeit von 100% und die leichte Durchführung des Tests im Gegensatz zur Anfertigung einer Computertomographie bzw. den engmaschigen klinisch-neurologischen Verlaufsbefundungen oder dem Nachweis von Myoklonien macht sie zu einem wichtigen prognostischen Parameter. In der hier vorliegenden Studie erreichte die Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase im Vergleich zu den anderen Messverfahren die höchste Sensitivität, Spezifität und Prädiktion. Weiterhin konnte durch die Darstellung der Verfügbarkeit der einzelnen Prognosefaktoren (vgl. Abb. 5) eindrucksvoll die Überlegenheit dieses Messverfahrens demonstriert werden.

Eine Studie, die einen vergleichbaren Ansatz im Sinne eines direkten Vergleichs von NSE, Computertomographie, klinisch-neurologischer Untersuchung sowie Nachweis von Myoklonien führte, liegt nach unserem Wissen bisher nicht vor.

Retrospektiv beträgt unser Cut-off-Wert 15,66 ng/ml. In anderen Untersuchungen wurden differierende Cut-off-Werte gefunden, so dass weitere Studien folgen sollten.

Die Bestimmung der Serum-NSE eignet sich als zuverlässiger und praktikabler Parameter zur Abschätzung des neurologischen Outcome nach CPR und kann im klinischen Alltag auf der Intensivstation auch durch seine einfache Handhabung den Entscheidungsprozess der individuellen Therapie erleichtern. Größere prospektive Studien müssen folgen.

5. Zusammenfassung

Aufgrund steigender Patientenzahlen, deren Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation durch die verbesserte Laienreanimation und Frühdefibrillation (AED) sowie die verbesserten Methoden der modernen Intensivmedizin ermöglicht wird, kommt dem neurologischen Zustand auf Grund seines Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten und deren Angehörigen eine zentrale Bedeutung zu. Viele Patienten versterben nach langer notfall- und intensivmedizinischer Betreuung, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben. Die primär erfolgreiche Wiederbelebung nach Herzkreislaufstillstand unterschiedlicher Genese führt in einer wachsenden Anzahl der Fälle zur Ausbildung eines hypoxischen Hirnschadens, der sich in Koma, persistierendem vegetativem Status oder isoliertem neurologischem Defizit äußert. Eine zuverlässige Aussage darüber, ob sich der jeweilige Patient erholt oder nicht, ist wünschenswert, jedoch nur unzureichend möglich.

In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Aussagekraft der Neuronenspezifischen Enolase mit konventionellen, im klinischen Alltag der Intensivstation etablierten Untersuchungsverfahren verglichen, in der Annahme, einen Prognoseparameter zu finden, der als einfache Blutuntersuchung im Gegensatz zu aufwendigen apparativen Messverfahren wie somatosensorisch evozierten Potentialen, Elektroenzephalographie oder Computertomographie stets zur Verfügung steht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Erhöhung der NSE im Serum von Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation einen bedeutsamen prognostischen Parameter einer anoxischen Hirnschädigung darstellt. Die NSE-Serumkonzentrationen korrelieren signifikant mit dem neurologischen Outcome im Sinne von erhöhten NSE-Konzentrationen bei Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome bzw. Tod. Die Mittelwerte variieren bei diesen zwischen 51,3 und 75,1 ng/ml. Demgegenüber lässt der Nachweis einer normwertigen Serum-NSE am dritten Tag nach CPR in 80% der Fälle eine vollständige neurologische Restitution nach Abschluss intensivmedizinischer Behandlung erwarten. Der hierbei ermittelte Cut-off-Wert von 15,6 ng/ml entspricht den Daten der aktuellen Literatur.

Die NSE erreicht eine Sensitivität von 0,95 und ist in 100% der Fälle verfügbar. Demgegenüber war die klinisch-neurologische Untersuchung in der vorliegenden Studie nicht sensitiv und zeigt eine Verfügbarkeit von nur 77%, die

Computertomographie zeigt eine Sensitivität von 0,81 und ist in 52% verfügbar, und der Nachweis von Myoklonien zeigt eine Sensitivität von 0,8 und ist in nur 32% der Fälle verfügbar.

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der NSE als bettseitiger Test im Gegensatz zur klinisch-neurologischen Untersuchung einschließlich des Nachweises von Myoklonien, sowie der bildgebenden Diagnostik mittels Computertomographie des Schädels unter klinischen Gegebenheiten die einfachste und praktikabelste Methode darstellt, um die Prognose nach Herzkreislaufstillstand und erfolgter kardiopulmonaler Reanimation abzuschätzen. Weitere Untersuchungen müssen folgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Müller-Nordhorn J, Arntz HR, Löwel H, Willich SN. Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. *Intensivmedizin* (2001); 38: 499-507
2. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Graphic Model. *Ann Emerg Med* (1993); 22: 1652
3. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and resuscitation: A tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* (1990); 19: 179
4. Schuchardt V. Frühe Prognosebestimmung nach Herzstillstand. *Intensivmed* (1999); 36: 603-605
5. Schreiber P, Groger K, Wagner J. Zur Prognose von Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation. *Intensivmed* (1988); 25:160-167
6. Berek K, Jeschow M, Aichner F. The prognostication of cerebral hypoxia after out-of-cardiac arrest in adults. *Eur Neurol* (1997); 37:135
7. de Vos R, Koster RW, De Haan RJ, et al. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome. *Arch Intern Med* (1999); 159: 845
8. Saklayen M, Liss H, Markert R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation. Survival in hospital and literature review. *Medicine* (1995); 74:163
9. Fischer M., Fischer N. J., Schuttler J. One-Year Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Bonn City: Outcome Report According to the "Utstein Style". *Resuscitation* (1997); 33(3): 233-243
10. Arntz H. R., Willich S. N., Stern R., Linderer T., Bruggemann T., Kelinski K., Schroder R. Circadian Variation of Cardiopulmonary Disease Onset in the General Population: an Emergency Care System Perspective from Berlin. *Ann. Emerg. Med.* (1994); 23(2):281-5
11. Cobbe S. M., Dalziel K., Ford I., Marsden A.K. Survival of 1476 Patients initially resuscitated from out of Hospital cardiac arrest. *BMJ* (29-6-1996); 312(7047):1633-7
12. Rogove H.J., Safar P., Sutton-Tyrrell K., Abramson N. S. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: Analyses from the brain resuscitation clinical trials. The brain resuscitation clinical trial I and II Study groups. *Crit Care Med.* (1995); 23(1): 18-25

13. Kuisma M., Maatta T. Out-of-hospital cardiac arrests in Helsinki: Utstein Style Reporting. *Heart* (1996); 76(1):18-23
14. Hershey C.O., Fisher L. Why outcome of cardiopulmonary resuscitation in general wards is poor. *Lancet* (2-1-1982); 1(8262):31-4
15. Gray WA, Capone RJ, Most AS: unsuccessful emergency medical resuscitation – Are continued efforts in the emergency department justified? *N Engl J Med* (1991); 325:1393-1398
16. Francis A, Rivett AJ, Roth JA. Activity of neuron-specific enolase in normal and lesioned rat brain. *Brain Res* (1983); 263:89-95
17. Steinberg R, Scarna H, Keller A, Pujol JF. Release of neuron-specific Enolase in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain. *Neurochem Int* (1983); 5:145-151
18. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinika L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Neurol Scand* (1989); 77(116):130
19. Usui A, Kato K, Murase M et al. Neural tissue-related proteins in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* (1994); 132:134-139
20. Jacobi C, Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* (1988); 176: 49-54
21. Vermuyten K, Lowenthal A, Karcher D. Detection of fluid from patients with neurological disorders by means of sensitive enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* (1990); 187: 69-78
22. Pahlmann S, Escher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterisation of human neuron-specific enolase radioimmunoassay development. *Tumor Biol* (1984); 5(2):127-139
23. Odelstad L, Pahlman S, Larsson E, Grotte G, Nilsson K. Neuron specific enolase: a marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms tumor. *J Ped Surg.* (1982);17:381-5
24. Prange H, Aue G, Frauendorf H, Reiber H. Die neuronenspezifische Enolase als Prognosemarker bei zerebraler Hypoxie. *Intensivmed* (1995); 32: 17-22
25. Fogel W. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Critical care medicine* (1997); 25: 1133-1138
26. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S 100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* (1998); 29:2363-2366

27. Schaarschmidt H, Prange HW Reiber H. Neuron-specific enolase concentration in blood as prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* (1994); 25:558-565
28. Meynar IA, Oudmanns-van Straaten HM, Jacobs v d W, Verlooy P, Slaats EH, Bosmann RJ, Spoel v d JI, Zastra DF. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Int care med* (2002)
29. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, Spitzauer S, Laggner AN. *Stroke* (1999); 30: 1598-1603
30. Böttinger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, Motsch J, Martin E. Astroglial Protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* (2001); 103:2694-2698
31. Masuhr KF, Neumann M, Neurologie, Hippokrates.-Verl. Stuttgart. 3. Aufl.
32. S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurol* (2004); 3:537
33. Medical aspects of the persistent vegetative state. The multi-society task force on PVS. *N Engl J Med* (1994); 330: 1499
34. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* (1975); 1:480.
35. Levy DE, Bates D, Caronna JJ, et al. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* (1981); 94: 293.
36. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* (1972); 1:734.
37. Medical aspects of the persistent vegetative state. The multi-society task force on PVS (2). *N Engl J Med* (1994); 330:15
38. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurol* (2004); 3:537
39. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed, FA Davis Company, Philadelphia, (1980). p. 103
40. Saposnik G, Maurin J, Saizar R, Bueri JA. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *Am J Med* (2005); 118:311
41. Wijdicks EFM, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognosis value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* (1994);35:239-243

42. Snyder BD, Ramirez-Lassepas M, Lippert DM: Neurologic status and prognosis after cardio-pulmonary arrest: A retrospective study. *Neurology* 27 (1977); 807-811
43. Mullie A, Verstringe P, Buylaert W, et al. Predictive value of Glasgow Coma Score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest. Cerebral Resuscitation Study Group of the Belgian Society for Intensive Care. *Lancet* (1988); 1:137
44. Berek K, Schinnerl A, Traweger C, et al. The prognostic significance of coma-rating, duration of anoxia and cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *J Neurol* (1997); 244
45. Raabe et al. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Acta Neurochir* (1988); 140
46. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatinin kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* (1992); 115 (3-4):106-11
47. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawinski A. Comparison of serial S 100 and nse serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* (1997); 139
48. Herrmann M et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* (2000); 17:133-122
49. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (1996); 75: F145
50. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* (2004); 3:537
51. Haupt WF, Prange HW, Janzen RWC. Postanoxisches Koma. *Akt Neurologie* (1997); 24:103-109
52. Stelzl T, Bose MJ, Hogl B, Fuchs HH, Flugel KA. A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med* (1995); 2: 24-27

53. Zandbergen EG, de Haan FJ, Stoutenbeek CP, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* (1998); 352:1808
54. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* (2006); 66:62
55. Carter BG, Butt, W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med* (2001); 29:178
56. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* (1996); 24:672
57. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med* (2003); 31:960
58. Pohlmann-Eden B, Dingethal K, Bender HJ, Koelfen W. How reliable is the predictive value of SEP (somatosensory evoked potentials) patterns in severe brain damage with special regard to the bilateral loss of cortical responses? *Intensive Care Med* (1997); 23:301
59. Jörg J. Prognosestellung im Koma und das Syndrom des Hirntodes. *Intensivmed* (1986); 23:388-395
60. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, et al. Serum neuron specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer*. (1990); 65:266-7
61. Yamashita S., Morinaga T., Ohgo S., Sakamoto T., Kaku N., Sugimoto S., Matsukura S. Prognostic Value of electroencephalogram in anoxic encephalopathy after cardiopulmonary resuscitation: Relationship among anoxic period, eeg grading and outcome. *Intern. Med.* (1995); 34(2):71-6
62. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* (1985); 253:1420-1426
63. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* (2004); 291:870
64. Wellens HJJ, Brugada P. Sudden cardiac death a multifactorial problem. *Futura*, Mount Kisco New York, In: Brugada P, Wellens HJJ Cardiac arrhythmias, Where to go from here. 1987: 391-400.

65. Wijdicks, EF, Hijdra, A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67:203.
66. Laureys, S, Antoine, S, Boy, M, et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002; 102:177
67. Wartenberg, KE, Patsalides, A, Yepes, MS. Is magnetic resonance spectroscopy superior to conventional diagnostic tools in hypoxic-ischemic encephalopathy?. *J Neuroimaging* 2004; 14:180.

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. E.-G. Vester bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und sein Interesse am Fortschreiten der Arbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. K. Magnusson für die hervorragende, engagierte Betreuung und seine Anregungen, mit denen er die Arbeit an dieser Dissertation sehr gefördert hat.

Ganz herzlich danke ich meiner Mutter Frau I. Sonne für ihre unablässige Unterstützung und Motivation sowie für ihre äußerst hilfreiche Arbeit an Übersetzungen.

Lebenslauf

Am 18. Januar 1973 wurde ich als zweites von zwei Kindern des Diplom-Ingenieurs Hans-Martin Sonne und seiner Ehefrau Ingeborg-Brigitte Sonne, geb. Knudsen, Realschullehrerin, in Dinslaken geboren.

Von 1979 bis 1983 besuchte ich die Hagen-Grundschule in Dinslaken, Kreis Wesel. Anschließend besuchte ich das Theodor-Heuss-Gymnasium Dinslaken und schloß dort 1992 meine Schulausbildung mit dem Abitur ab.

Im November 1992 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck und legte im November 1999 das dritte Staatsexamen ab.

In der Zeit von Mai 2000 bis 2004 war ich als Assistenzarzt in der Weiterbildung in der Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eilbek in Hamburg tätig und vervollständigte meine Ausbildung in der Abteilung für Kardiologie der Universitätskliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, sowie im Ev. Krankenhaus Düsseldorf von 2005 bis 2007.